

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mekinist 0,5 mg filmtabletta

Mekinist 2 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Mekinist 0,5 mg filmtabletta

0,5 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz filmtablettánként.

Mekinist 2 mg filmtabletta

2 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

Mekinist 0,5 mg filmtabletta

Sárga, módosított ovális, mindkét oldalán domború, kb. 5,0 × 9,0 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán vállalati logóval, másik oldalán „TT” mélynyomású jelzéssel.

Mekinist 2 mg filmtabletta

Rózsaszínű, kerek, mindkét oldalán domború, kb. 7,6 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán vállalati logóval, másik oldalán „LL” mélynyomású jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Melanoma

A trametinib önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedve irresezkábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutációpozitív melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A trametinib önmagában alkalmazva nem mutatott klinikai hatásosságot olyan betegeknél, akik az előzetes BRAF-gátló kezelés során progrediáltak (lásd 5.1 pont).

A melanoma adjuváns kezelése

A trametinib dabrafenibbel kombinációban javallott felnőtt betegeknél, teljes reszekciót követően a BRAF V600 mutációpozitív, III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére.

Nem kissejtes tüdőcarcinóma (NSCLC)

A trametinib dabrafenibbel kombinálva a BRAF V600 mutációpozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A trametinib-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

A trametinib szedése előtt a betegeknél egy validált teszttel igazolni kell a daganatban a BRAF V600 mutáció meglétét.

Adagolás

A trametinib ajánlott dózisa önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedve naponta egyszer 2 mg. A dabrafenib ajánlott dózisa trametinibbel kombinációban naponta kétszer 150 mg.

A kezelés időtartama

Javasolt, hogy a betegek addig folytassák a trametinib-kezelést, amíg az a továbbiakban már nem jelent előnyt a betegek számára, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás jelenik meg (lásd 2. táblázat). A melanoma adjuváns terápiája során a betegeket 12 hónapon át kell kezelni, kivéve ha a betegség kiújul vagy elfogadhatatlan toxicitás alakul ki.

Kihagyott dózisok

Amennyiben egy trametinib-dózis kimarad, csak akkor kell bevenni azt, ha még több mint 12 óra van hátra a következő esedékes dózis bevételéig.

Ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedik, és kimarad egy dabrafenib dózis bevétele, csak akkor kell bevenni azt, ha a következő tervezett dózis bevételéig még több, mint 6 óra van hátra.

Dózismódosítás

A mellékhatások menedzselése érdekében szükségessé válhat a dózis csökkentése vagy a kezelés felfüggesztése vagy végleges abbahagyása (lásd 1. és 2. táblázat).

A mellékhatásként megjelenő bőreredetű laphámsejtes carcinoma (cuSCC, cutaneous squamous cell carcinoma) vagy új primer melanoma kialakulása esetén nem ajánlott a dózis módosítása (további részletekért lásd a dabrafenib Alkalmazási előírását).

1. táblázat Ajánlott dóziscsökkentések

Dózisszint	Trametinib-dózis önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedve	Dabrafenib-dózis* csak trametinibbel kombinációban
Kezdődózis	2 mg naponta egyszer	150 mg naponta kétszer
1. dóziscsökkentés	1,5 mg naponta egyszer	100 mg naponta kétszer
2. dóziscsökkentés	1 mg naponta egyszer	75 mg naponta kétszer
3. dóziscsökkentés (csak kombináció)	1 mg naponta egyszer	50 mg naponta kétszer
A trametinib naponta egyszer 1 mg alá történő dóziscsökkentése nem ajánlott sem önmagában, sem dabrafenibbel kombinációban történt alkalmazáskor. Nem ajánlott a dabrafenib dózisának naponta kétszer 50 mg alá csökkentése sem trametinibbel kombinációban történő alkalmazás esetén.		
* A dabrafenib önmagában történő alkalmazásával végzett kezelés adagolási útmutatásaira vonatkozóan kérjük, tanulmányozza a dabrafenib Alkalmazási előírását, Adagolás és alkalmazás		

2. táblázat Az adagolási rend módosítása bármilyen nemkívánatos mellékhatás súlyossági fokozata alapján (a láz kivételével)

Nemkívánatos esemény súlyossági fokozata (CTCAE)*	A trametinib-dózis ajánlott módosítása önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedve
1-es vagy 2-es fokozatú (tolerálható)	A kezelés folytatása és a beteg állapotának a klinikai szükségletek alapján történő rendszeres ellenőrzése.
2-es fokozatú (tolerálhatatlan) vagy 3-as fokozatú	A kezelés felfüggesztése a 0-tól 1-ig terjedő fokozatú toxicitás eléréséig, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése.
4-es fokozatú	A kezelés végleges abbahagyása vagy felfüggesztése a 0-1-es fokozat eléréséig, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése.
* A klinikai mellékhatások intenzitása a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) szerint kerül megadásra	

Amennyiben a mellékhatások eredményesen kezelhetők, a dózis újbóli növelése mérlegelhető ugyanazon adagolási lépcsők követésével, mint amelyek alapján a dóziscsökkentés történt. A trametinib dózisa nem lehet magasabb, mint naponta egyszer 2 mg.

Láz

Ha a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot, meg kell szakítani a kezelést (a trametinibet, ha monoterápiában alkalmazzák, valamint a trametinib és a dabrafenib kombinációs alkalmazása esetén mindkét kezelést). Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcsillapítókat, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcsillapítók elégtelennek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni, nem állnak-e fenn fertőzés jelei és tünetei, szükség esetén pedig a helyi gyakorlatnak megfelelő kezelést kell nyújtani (lásd 4.4 pont). Ha a beteg tünetmentes legalább 24 óráig, a trametinib (illetve kombinációs alkalmazás esetén a trametinib és a dabrafenib) alkalmazását újra kell kezdeni (1) ugyanazon az adagolási szinten, vagy (2) ha a láz nem először fordul elő és/vagy egyéb súlyos tünetek, például kiszáradás, hypotonia vagy veseelégtelenség kísérték, akkor eggyel kisebb adagolási szinten.

Amennyiben kezeléssel kapcsolatos toxicitások fordulnak elő a trametinib dabrafenibbel történő kombinációjának alkalmazása esetén, egyidejűleg kell csökkenteni mindkét hatóanyag dózisát, illetve alkalmazásukat átmenetileg vagy véglegesen felfüggeszteni. Azok a kivételek ahol csak a két hatóanyag egyikének dózismódosítása szükséges, alább, az uveitissel, RAS mutációpozitív, nem bőreredetű malignitásokkal (elsődlegesen a dabrafenibbel kapcsolatos), balkamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenéssel, retinalis véna okklúzióval (RVO), retinalis pigment epithelium szakadással (RPED), interstitialis tüdőbetegséggel (ILD) és pneumonitissel (elsődlegesen a trametinibbel kapcsolatos) összefüggésben kerülnek részletezésre.

Dózismódosítási kivételek (ahol a két hatóanyag közül csak az egyik dózisát kell csökkenteni) válogatott mellékhatások esetén

Uveitis

Uveitis esetén nincs szükség dózismódosításra mindaddig, amíg a szemgyulladás hatásos helyi kezelésekkal kontrollálható. Ha az uveitis nem reagál a helyi szemészeti kezelésekre, a dabrafenib alkalmazását a szemgyulladás rendeződéséig fel kell függeszteni, majd egy dózisszinttel alacsonyabban kell újraindítani. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).

RAS mutációpozitív nem bőreredetű malignitások

A dabrafenib-kezelés folytatása előtt RAS mutációt hordozó nem bőreredetű malignitás esetén mérlegelni kell a terápiás előnyöket és kockázatokat. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózismódosítása nem szükséges.

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF)/Bal kamra dysfunctio

A trametinib-kezelést fel kell függeszteni olyan betegeknél, akiknél tünetmentes, > 10%-os abszolút LVEF csökkenés áll fenn a kiindulási értékhez képest, és az ejekciós frakció alacsonyabb, mint a hivatalos normáltartomány alsó határértéke (lásd 4.4 pont). Nem szükséges a trametinibbel kombinált dabrafenib dózismódosítása. Ha az LVEF rendeződik, a trametinib-kezelés újratelezhető, de a dózist egy dózisszinttel csökkenteni kell, és a beteg gondos, rendszeres ellenőrzése szükséges (lásd 4.4 pont).

A trametinib alkalmazását végleg abba kell hagyni 3. vagy 4. stádiumú bal kamra dysfunctio esetén, vagy a LVEF olyan, klinikailag jelentős csökkenése esetén, ami nem rendeződik 4 héten belül (lásd 4.4 pont).

Retinális vénás elzáródás (RVO) és retinális pigment-epithelium leválás (RPED)

Amennyiben a trametinib-kezelés bármely időpontjában a betegek látási zavarokról, pl. csökkent centrális látásról, homályos látásról vagy látásvesztésről számolnak be, azonnali szemészeti kivizsgálás ajánlott. Olyan betegeknél, akiknél RVO-t diagnosztizáltak, a trametinib-kezelést véglegesen abba kell hagyni, akár önmagában, akár dabrafenibbel kombinációban szedik. Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása. Ha RPED-t diagnosztizáltak, a 3. táblázat adagolási rendjét kell követni a trametinib esetén (lásd 4.4 pont).

3. táblázat Ajánlott dózismódosítások trametinib esetben RPED-ben

1. stádiumú RPED	Folytassa végig a kezelést a retina állapotának havi ellenőrzésével. Ha az RPED romlik, kövesse az alábbi utasításokat és függesse fel a trametinib-kezelést legfeljebb 3 hétre.
2-3. stádiumú RPED	Függesse fel a trametinib kezelést legfeljebb 3 hétre.
2-3. stádiumú RPED, amely 0.-1. stádiumúra javul 3 héten belül	Folytassa a trametinib-kezelést alacsonyabb (0,5 mg-mal csökkentett) dózissal vagy végleg hagyja abba olyan betegeknél, akik napi 1 mg trametinibet szednek.
2-3. stádiumú RPED, amely nem javul legalább 1. stádiumúra 3 héten belül	Végleg hagyja abba a trametinib-kezelést.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/Pneumonitis

A trametinib adását fel kell függeszteni gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoeával, hypoxiával, pleurális folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás. A trametinib alkalmazását végleg abba kell hagyni olyan betegeknél, akiknél kezeléssel összefüggő ILD-t vagy pneumonitist diagnosztizáltak. Nem szükséges az ILD-ben vagy pneumonitisben trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózisának módosítása.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe, illetve közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok a trametinibról súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan, ezért nem állapítható meg a dózismódosítás megkezdésének esetleges szükségessége. A trametinibet – akár önmagában, akár dabrafenibbel kombinációban – óvatosan kell alkalmazni súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Egy klinikai farmakológiai vizsgálat adatai arra utalnak, hogy a közepes, illetve súlyos fokú májkárosodás korlátozott hatást fejt ki a trametinib expozíciójára (lásd 5.2 pont). A trametinibet – akár önmagában, akár dabrafenibbel kombinációban – közepes, illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Nem fehér bőrű betegek

A trametinib hatásosságát és biztonságosságát nem fehér bőrű betegeknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A 65 évesnél idősebb betegeknél nincs szükség a kezdő dózis módosítására. A 65 évesnél idősebb betegeknél gyakoribb dózismódosításra (lásd az 1. és 2. táblázatokat fent) lehet szükség (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

A trametinib tabletta biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében (18 éves kor alatt) nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A fiatal állatokkal végzett kísérletek a trametinib olyan mellékhatásait mutatták, amelyeket nem figyeltek meg felnőtt állatoknál (lásd 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

A trametinibet szájon át, egészben, egy pohár vízzel kell bevenni. A tablettákat nem szabad szétrágni vagy összetörni, és éhgyomorra, étkezés előtt legalább 1 órával, vagy utána 2 órával kell bevenni.

Ajánlott, hogy a trametinib dózisát a betegek minden nap a nap azonos időszakában vegyék be. Amikor a trametinibet és a dabrafenibet kombinációban szedik, a naponta egyszer szedett trametinibet minden nap a dabrafenib reggeli vagy esti dózisával egy időben kell bevenni.

Ha a beteg hány a trametinib bevétele után, a dózist nem szabad megismételni, hanem a soron következő dózist kell bevenni az esedékes időpontban.

Trametinibbel kombinációban történő alkalmazás esetén kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását az alkalmazás módjával kapcsolatos információkért.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amennyiben a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedik, a kezelés megkezdése előtt át kell tanulmányozni a dabrafenib Alkalmazási előírását. A dabrafenib-kezeléssel kapcsolatos további különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések vonatkozásában kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását.

BRAF V600 teszt

A trametinib biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték BRAF V600 mutációnegatív melanomával rendelkező betegeknél.

Trametinib monoterápia BRAF-gátlókkal való összehasonlítása

A trametinib monoterápiát nem hasonlították össze BRAF-gátlóval klinikai vizsgálatban BRAF V600 mutációpozitív, irrezekábilis vagy metasztatikus melanomában szenvedő betegeknél. A vizsgálatok közötti összehasonlítások alapján az általános túlélési és progressziómentes túlélési adatok hasonló hatásosságot tűnnek mutatni a trametinib és a BRAF-gátlók esetében; azonban az általános terápiás válaszarányok alacsonyabbak voltak a trametinibbel kezelt betegeknél, mint azoknál, akiket BRAF-gátlókkal kezeltek.

Trametinib dabrafenibbel való kombinációja BRAF-gátló kezelés során progrediáló állapotú melanómában szenvedő betegeknél

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő olyan betegekről, akiknek a betegsége a korábbi BRAF-gátló kezelés során progrediált. Az adatok azt mutatják, hogy a kombináció hatásossága alacsonyabb lesz ezeknél a betegeknél (lásd 5.1 pont). Ezért a korábban BRAF-gátlóval kezelt populáció esetén a kombináció alkalmazása előtt más kezelési lehetőségeket kell mérlegelni. A BRAF-gátló kezelés melletti progressziót követő kezelések sorrendjét nem állapították meg.

Újonnan kialakuló malignitások

Bőreredetű és nem bőreredetű új malignitások fordulhatnak elő, ha a trametinibet és a dabrafenibet kombinációban szedik.

Bőreredetű malignitások

Bőreredetű laphámsejtes carcinoma (cuSCC)

A cuSCC eseteit (köztük keratocanthomát) jelentették dabrafenibbel kombinált trametinib-kezelést kapó betegeknél. A cuSCC excisióval kezelhető, és nem igényli a kezelés módosítását. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont).

Újonnan kialakult primer melanoma

Új primer melanoma eseteket jelentettek dabrafenibbel kombinált trametinib-kezelést kapó betegeknél. Az új primer melanoma excisióval kezelhető, és nem igényli a kezelés módosítását. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont).

Nem bőreredetű malignitások

Hatásmechanizmusa alapján a dabrafenib fokozhatja a nem bőreredetű malignitások kockázatát, amennyiben RAS mutációk állnak fenn. Trametinib dabrafenibbel történő kombinált alkalmazása esetén kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont). Nem szükséges a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása RAS mutációt hordozó malignitások kezelése esetén.

Haemorrhagia

Haemorrhagiás események, köztük major és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő trametinibet önmagában és dabrafenibbel kombinációban szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). Ezen események valószínűségét alacsony (<75 000) vérlemezkeszám esetén nem állapították meg, mert ezeket a betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. A vérzési kockázat fokozódhat trombocita-aggregáció-gátló vagy antikoaguláns kezelések egyidejű alkalmazásával. Ha vérzés jelentkezik, a beteget a klinikai szükségleteknek megfelelően kell kezelni.

Csökkent LVEF/bal kamra dysfunctio

Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibról jelentették, hogy csökkenti az LVEF-t (lásd 4.8 pont). Klinikai vizsgálatokban a bal kamrai dysfunctio, a szívelégtelenség és az LVEF-csökkenés első megjelenéséig tartó időtartam medián hossza 2 és 5 hónap között változott.

A trametinib óvatosan alkalmazandó balkamra-funkció-károsodásban. Bal kamrai dysfunctio, New York Heart Association II., III. vagy IV. osztályú szívelégtelenség, akut coronaria szindróma az elmúlt 6 hónapban, klinikailag jelentős, nem kontrollált szívritmuszavarok és nem kontrollált hypertonia fennállása esetén kizárták a betegeket a klinikai vizsgálatokból. A kezelés biztonságossága ezért ezekben a betegpopulációkban nem ismert. Az LVEF-et a trametinib-kezelés megkezdése előtt, egy hónappal a kezelés kezdetét követően, majd a kezelés során kb. 3 havonta minden betegnél ki kell értékelni (lásd a dózismódosítást a 4.2 pontban).

A trametinibet dabrafenibbel kombinációban kapó betegeknek esetenként myocarditis következtében kialakuló, súlyos, akut bal kamra dysfunctióról számoltak be. A kezelés abbahagyásakor teljes felépülés volt megfigyelhető. Az orvosoknak gondolniuk kell a myocarditis lehetőségére azoknál a betegeknek, akiknél új vagy súlyosbodó cardialis panaszok vagy tünetek alakulnak ki.

Láz

Lázat jelentettek az önmagában, illetve dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A láz incidenciája magasabb és súlyossága fokozott a kombinációs kezelés esetén (lásd dabrafenib Alkalmazási előírás, 4.4 pont). A trametinibet dabrafenibbel kombinációban kapó betegeknek a lázat súlyos izommerevség, dehydratio és hypotonia kísérheti, amely egyes esetekben akut veseelégtelenséghez vezethet.

A kezelést (a trametinibet, ha monoterápiában alkalmazzák, valamint a trametinib és a dabrafenib kombinációs alkalmazása esetén mindkét kezelést) meg kell szakítani, ha a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot (lásd 5.1 pont). Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcsillapítókat, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcsillapítók elégtelennek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni fertőzés jeleire és tüneteire. A kezelés újrakezsdhető a láz elmúlását követően. Ha a lázhoz egyéb súlyos jelek és tünetek társulnak, a kezelés alkalmazását a láz elmúltát követően csökkentett dózissal, klinikai szempontból megfelelő módon újra el kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Hypertonia

Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel összefüggésben a vérnyomás emelkedését jelentették előzetesen hypertóniában szenvedő és nem szenvedő betegeknek (lásd 4.8 pont). A vérnyomást a trametinib-kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hypertóniát a szokásos kezeléssel.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/Pneumonitis

Egy III. fázisú vizsgálatban a csak önmagában adott trametinibbel kezelt betegek 2,4%-a (211 betegből 5) esetében alakult ki ILD vagy pneumonitis; mind az 5 beteg hospitalizációt igényelt. Az ILD első megjelenéséig tartó medián időtartam 160 nap volt (tartomány: 60-172 nap). A MEK115306 vizsgálatban a dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegek kevesebb, mint 1%-ánál (2/209), míg a MEK116513 vizsgálatban 1%-ánál (4/350) alakult ki pneumonitis (lásd 4.8 pont).

Fel kell függeszteni a trametinib adását gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoéval, hypoxiával, pleuralis folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás. Végleg abba kell hagyni a trametinib alkalmazását olyan betegeknek, akiknél kezeléssel összefüggő ILD-t vagy pneumonist diagnosztizáltak (lásd 4.2 pont). Ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedik, a dabrafenib-kezelés ugyanazzal a dózissal folytatható.

Látáskárosodás

Látászavarokkal társuló rendellenességek, köztük RPED és RVO alakulhat ki önmagában vagy dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegeknek. Trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban olyan tüneteket jelentettek, mint a homályos látás, csökkent látásélesség és egyéb látási panaszok (lásd 4.8 pont). Dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban szintén észleltek uveitist és iridocyclitist.

A trametinib nem ajánlott olyan betegek kezelésére, akiknek a kórtörténetben RVO szerepel. A trametinib biztonságosságát nem igazolták RVO-ra hajlamosító tényezőkkel rendelkező személyeknél, beleértve a glaucomát vagy ocularis hypertoniát, nem kontrollált hypertoniát, nem kontrollált diabetes mellitust, vagy a kórtörténetben szereplő hyperviscositás vagy hypercoagulabilitás szindrómát.

Amennyiben a betegek a trametinib-kezelés során bármikor új látászavarokról számolnak be, pl. csökkent centrális látás, homályos látás vagy látásvesztés, azonnali szemészeti kivizsgálás ajánlott. Ha RPED-et diagnosztizáltak, a 3. táblázatban megadott dózismódosítás követendő (lásd 4.2 pont). Uveitis diagnosztizálásakor kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírásának 4.4 pontját. Olyan betegeknél, akiknél RVO-t diagnosztizáltak, a trametinib-kezelést véglegesen abba kell hagyni. Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózisának módosítása RVO vagy RPED diagnózisát követően. Nem szükséges a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása az uveitis diagnózisának felállítását követően.

Bőrkiütés

Az önmagában alkalmazott trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek kb. 60%-ánál, míg a trametinib-dabrafenib kombinációt szedők 24%-ánál figyeltek meg bőrkiütést (lásd 4.8 pont). Ezeknek az eseteknek a többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és nem tette szükségessé a kezelés megszakítását vagy a dózis csökkentését.

Rhabdomyolysis

Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban trametinibet szedő betegeknél rhabdomyolysist jelentettek (lásd 4.8 pont). Egyes esetekben a betegek folytatni tudták a trametinib-kezelést. Súlyosabb esetekben hospitalizáció, illetve a trametinib vagy a trametinib és dabrafenib kombinációs kezelés átmeneti vagy végleges abbahagyása volt szükséges. A rhabdomyolysis okozta panaszok vagy tünetek megfelelő klinikai kivizsgálást és kezelést igényelnek.

Veseelégtelenség

Klinikai vizsgálatokban veseelégtelenséget észleltek dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegeknél. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását (4.4 pont).

Pancreatitis

Klinikai vizsgálatokban pancreatitist észleltek dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegeknél. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását (4.4 pont).

Májjal kapcsolatos mellékhatások

Májjal kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek az önmagában vagy dabrafenibbel kombinált trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegek májfunkcióját ajánlott a trametinib adásának megkezdését követő 6 hónapban 4 hetente ellenőrizni. A májfunkció monitorozása ezt követően folytatható aszerint, ahogyan klinikailag indokolt.

Májkárosodás

Mivel a trametinib kiürülésének fő útját a metabolizmus és az epével történő kiválasztódás jelenti, a trametinib óvatosan alkalmazandó közepes vagy súlyos fokú májkárosodás esetén (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Mélyvénás trombózis (DVT)/Tüdőembólia (PE)

Tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis fordulhat elő, ha a trametinibet önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedik. Ha tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis tünetei alakulnak ki, pl. légszomj, mellkasi fájdalom vagy kar-, illetve lábduzzanat, azonnali orvosi ellátás szükséges. Életveszélyes tüdőembólia esetén végleg abba kell hagyni a trametinibbel és a dabrafenibbel végzett kezelést.

Súlyos, bőrt érintő mellékhatások

Súlyos, bőrt érintő mellékhatásokról (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), így az esetlegesen életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű Stevens-Johnson-szindrómáról, valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be a dabrafenib/trametinib kombinációs terápiával történő kezelés során. A kezelés megkezdése előtt a betegeket fel kell világosítani a jelekről és tünetekről, illetve a bőrreakciók tekintetében szoros megfigyelés alatt kell tartani őket. Ha SCAR-ra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a dabrafenib és trametinib alkalmazását le kell állítani.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Trametinib monoterápiaként, illetve dabrafenibbel kombinációban való alkalmazása mellett esetenként végzetes kimenetelű colitistről és gastrointestinalis perforációról számoltak be (lásd 4.8 pont). A trametinibet monoterápiaként és dabrafenibbel való kombinációban óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél a gastrointestinalis perforáció kockázati tényezői fennállnak, ilyen például a kórtörténetben szereplő diverticulitis, a tápcsatornát érintő metasztázisok, illetve a gastrointestinalis perforáció ismert kockázatával bíró gyógyszerek egyidejű alkalmazása.

Sarcoidosis

Sarcoidosis eseteit jelentették a trametinib és dabrafenib kombinációjával kezelt betegeknél, amely elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintette. Az esetek többségében a trametinibbel és dabrafenibbel végzett kezelést folytatták. Sarcoidosis diagnózisa esetén mérlegelni kell a megfelelő kezelés alkalmazását. Fontos, hogy a sarcoidosist ne tekintsük tévesen a betegség progressziójának.

Haemophagocytás lymphohistiocytosis

A forgalomba hozatalt követően haemophagocytás lymphohistiocytosist (HLH) figyeltek meg a trametinibbel kezelt betegeknél, ha azt dabrafenibbel kombinációban alkalmazták. Körültekintéssel kell eljárni, ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, a trametinib és a dabrafenib alkalmazását is le kell állítani, és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A potenciálisan végzetes kimenetelű TLS előfordulását összefüggésbe hozták a trametinib és dabrafenib kombinációjának alkalmazásával (lásd 4.8 pont). A TLS rizikófaktorai többek között a nagy fokú daganatterhelés, a már fennálló krónikus veseelégtelenség, az oliguria, a kiszáradás, a hypotonia és a vizelet savasodása. Azon betegeket, akiknél fennállnak a TLS rizikófaktorai szorosan monitorozni kell továbbá megfontolandó a megelőző jellegű hidrálas alkalmazása. A TLS-t ha klinikailag indokolt, azonnal megfelelően kezelni kell.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a trametinibre

Mivel a trametinib főként hidrolitikus enzimek (pl. karboxil-észterázok) által katalizált dezacetileződés útján metabolizálódik, nem valószínű, hogy farmakokinetikáját más hatóanyagok metabolikus kölcsönhatások útján befolyásolják (lásd 5.2 pont). A gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás ezen hidrolitikus enzimek hatására nem zárható ki, és befolyásolhatja a trametinib expozíciós szintjét.

A trametinib az efflux-transzporter P-gp egyik *in vitro* szubsztrátja. Mivel nem zárható ki, hogy a hepaticus P-gp erős gátlása emelkedett trametinib-szintet eredményezhet, elővigyázatosság javasolt, amikor a trametinibet olyan gyógyszerekkel alkalmazzák egyidejűleg, amelyek a P-gp erős inhibitorai (pl. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol).

A trametinib hatása más gyógyszerekre

In vitro és *in vivo* adatok alapján nem valószínű, hogy a trametinib jelentősen befolyásolja más hatóanyagok farmakokinetikáját CYP enzimekkel vagy transzporterekkel való kölcsönhatás révén (lásd 5.2 pont). A trametinib a BCRP szubsztrátok (pl. pitavasztatin) átmeneti gátlását eredményezheti a bélben, amely e hatóanyagok és a trametinib különböző időpontokban (2 óra különbséggel) történő adagolásával minimalizálható.

Klinikai adatok alapján nem várható a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságának csökkenése, ha trametinib monoterápiával együtt alkalmazzák (lásd 5.2 pont).

Dabrafenibbel történő kombináció

Ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedik, a gyógyszerkölsönhatásokat lásd a dabrafenib Alkalmazási előírásának 4.4 és 4.5 pontjában.

Az ételek hatása a trametinibre

A betegeknek az önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibet legalább egy órával étkezés előtt vagy két órával utána kell bevenniük, mivel az ételek hatással vannak a trametinib felszívódására (lásd 4.2 és 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők / fogamzásgátlás nőknél

Fogamzóképes életkorban lévő nőbetegeknek tanácsolni kell, hogy használjanak hatásos fogamzásgátló módszert a trametinib-kezelés alatt és a kezelés végét követően 16 héten át.

A dabrafenibbel kombinált kezelés csökkentheti a hormonális fogamzásgátlás hatásosságát. Ezért alternatív fogamzásgátló módszer, például barrier módszer alkalmazása szükséges, ha a trametinibet dabrafeniddel kombinálva szedik. További információkért tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását.

Terhesség

Nincsenek megfelelő, jól kontrollált vizsgálatok a trametinib terhes nőknél való alkalmazására vonatkozóan. Állatkísérletek nem igazoltak reprodukív toxicitást (lásd 5.3 pont). A trametinibet nem szabad terhes nőknél alkalmazni. Ha a beteg a terhesség alatt trametinibet szed vagy teherbe esik a trametinib szedése során, tájékoztatni kell őt a magzatot érintő esetleges kockázatot illetően.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a trametinib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel számos gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe, nem zárható ki a kockázat a szoptatott csecsemőre nézve. A trametinibet nem szabad szoptató anyáknál alkalmazni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a trametinib-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre az önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel kapcsolatban. Nem végeztek fertilitási vizsgálatokat állatokban, de a nőstény nemi szervekben káros hatásokat észleltek (lásd 5.3 pont). A trametinib károsíthatja az emberi termékenységet.

Trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő férfiak

Spermatogenezisre gyakorolt hatást figyeltek meg olyan állatoknál, amelyeknek dabrafenibet adtak. A dabrafenibbel kombinált adott trametinibet szedő férfi betegeket tájékoztatni kell a károsodott spermatogenezis potenciális kockázatáról, amely irreverzibilis is lehet. További információért tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A trametinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg klinikai állapotát és a trametinib mellékhatásprofilját is szem előtt kell tartani a beteg ítélőképességet igénylő feladatmegoldó, motoros és kognitív képességének mérlegelése során. A beteget tájékoztatni kell az ezen tevékenységeket esetlegesen befolyásoló fáradtság, szédülés és szempanaszok előfordulásának lehetőségéről.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az önmagában alkalmazott trametinib biztonságosságát 329 BRAF V600 mutációt hordozó, nem reszekálható vagy metasztatizáló melanómában szenvedő betegből álló integrált biztonságossági populáción értékelték, akiket naponta egyszer 2 mg trametinibbel kezeltek MEK114267, MEK113583, és MEK111054 vizsgálatokban. E betegek közül 211-et kezeltek trametinibbel BRAF V600-mutációt hordozó melanoma ellen egy randomizált, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban, MEK114267 (METRIC) (lásd 5.1 pont). A trametinib leggyakoribb (előfordulási gyakoriság $\geq 20\%$) mellékhatásai a bőrkütés, a hasmenés, a fáradtságérzet, a perifériás oedema, az émelygés, valamint az acneiform dermatitis voltak.

A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib biztonságosságát BRAF V600 mutációpozitív, nem reszekálható vagy metasztatizáló melanómában, III. stádiumú, BRAF V600 mutációt hordozó melanómában, teljes reszekciót követően (adjuváns kezelésként) és előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő, naponta egyszer 2 mg trametinibbel és naponta kétszer 150 mg dabrafenibbel kezelt, 1076 betegből álló integrált biztonságossági populációban értékelték. E betegek közül 559-et kezeltek a kombinációval BRAF V600 mutációt hordozó melanoma miatt két randomizált, III. fázisú vizsgálatban, a MEK115306-ban (COMBI-d) és a MEK116513-ban (COMBI-v), 435 beteget kezeltek a kombinációval a III. stádiumú BRAF V600 mutációt hordozó melanoma adjuváns kezelése keretében, teljes reszekciót követően, a BRF115532 (COMBI-AD) randomizált III. fázisú vizsgálatban, míg 82 beteget kezeltek a kombinációval BRAF V600 mutációpozitív, nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, egy több kohorszból álló, nem randomizált, II. fázisú vizsgálatban, a BRF113928-ban (lásd 5.1 pont).

A trametinibbel kombinált dabrafenib esetén a leggyakoribb mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 20\%$) a következők voltak: láz, fáradtság, hányinger, hidegrázás, fejfájás, hasmenés, hányás, arthralgia és bőrkiütés.

A mellékhatások táblázatos listája

Az alábbi táblázatok tartalmazzák a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó, a trametinib-kezeléssel összefüggő mellékhatásokat a trametinib-monoterápiára (4. táblázat) és a dabrafenibbel kombinációban alkalmazott trametinib-kezelésre (5. táblázat) vonatkozóan.

A mellékhatások a MedDRA szervrendszer szerint kerültek csoportosításra.

A gyakoriság osztályozására az alábbi kategóriák használatosak:

Nagyon gyakori $\geq 1/10$

Gyakori $\geq 1/100 - < 1/10$

Nem gyakori $\geq 1/1000 - < 1/100$

Ritka $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$

Nagyon ritka $< 1/10\,000$

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A kategóriák a klinikai vizsgálati adatok abszolút gyakoriságai alapján kerültek megadásra. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat A trametinib monoterápiá kapcsán jelentett mellékhatások

Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság (minden kategória)	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori	Folliculitis
		Paronychia
		Cellulitis
		Pustulás bőrkiütés
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység ^a
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Dehydratio
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Perifériás neuropathia (beleértve a szenzoros és a motoros neuropathiát)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás
		Periorbitalis oedema
		Látásromlás
	Nem gyakori	Chorioretinopathia
		Papillaoedema
		Retinaleválás
		Retinális vénás elzáródás
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Bal kamra dysfunctio
		Csökkent ejekciós frakció
		Bradycardia
	Nem gyakori	Szívelégtelenség
	Nem ismert	Atrioventricularis blokk ^b
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypertonia
	Gyakori	Haemorrhagia ^c
		Lymphoedema

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés
		Dyspnoe
	Gyakori	Pneumonitis
	Nem gyakori	Interstitialis tüdőbetegség
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés
		Émelygés
		Hányás
		Székrekedés
		Hasi fájdalom
		Szájszárazság
	Gyakori	Stomatitis
	Nem gyakori	Gastrointestinalis perforatio
Colitis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrkiütés
		Acneiform dermatitis
		Bőrszárazság
		Pruritus
		Alopecia
	Gyakori	Erythema
		Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma
		Bőrfissurák
		Kicserepedett bőr
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Rhabdomyolysis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtságérzet
		Perifériás oedema
		Láz
	Gyakori	Arc oedema
		Nyálkahártya-gyulladás
		Asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett aszpartát-aminotranszferázszint
	Gyakori	Emelkedett alanin-aminotranszferázszint
		Emelkedett alkalikus-foszfatáz vérszint
		Emelkedett kreatinin-foszfokináz vérszint

^a Olyan tünetekkel jelentkezhet, mint a láz, a bőrkiütés, a hepaticus transzaminázok emelkedett szérumszintje és a látászavarok.

^b Beleértve a komplett atrioventricularis blokkot is.

^c Az események a teljesség igénye nélkül az alábbiakat foglalják magukban: epistaxis, haematochezia, ínyvérzés, haematuria, valamint végbél-, haemorrhoidalis, gyomor-, hüvely-, kötőhártya-, koponyaűri és orvosi beavatkozásokat követő vérzés.

5. táblázat A dabrafenibbel kombinációban alkalmazott trametinib-kezelés kapcsán jelentett mellékhatások

Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság (minden kategória)	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Gyakori	Húgyúti fertőzések
		Cellulitis
		Folliculitis
		Paronychia
		Pustulás bőrkiütés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is)	Gyakori	Bőreredetű laphámsejtes carcinoma ^a
		Papilloma ^b
		Seborrhoeás keratosis
	Nem gyakori	Újonnan kialakult primer melanoma ^c Acrochordon (fibroma pendulum)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Neutropenia
		Anaemia
		Thrombocytopenia
		Leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység ^d
	Ritka	Sarcoidosis
		Haemophagocytás lymphohistiocytosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Étvágycsökkenés
	Gyakori	Dehydratio
		Hyponatraemia
		Hypophosphataemia
		Hyperglykaemia
	Nem ismert	Tumorlízis-szindróma
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás Szédülés
	Gyakori	Perifériás neuropathia (beleértve a szenzoros és a motoros neuropathiát)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Homályos látás
		Látáskárosodás
		Uveitis
	Nem gyakori	Chorioretinopathia
		Retinaleválás
		Periorbitalis oedema
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Csökkent ejectió-frakció
	Nem gyakori	Atrioventricularis blokk ^e
		Bradycardia
	Nem ismert	Myocarditis
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypertonia
		Haemorrhagia ^f
	Gyakori	Hypotonia
		Lymphoedema
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés
	Gyakori	Dyspnoe
	Nem gyakori	Pneumonitis

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom ^g
		Székrekedés
		Hasmenés
		Hányinger
		Hányás
	Gyakori	Szájszárazság
		Stomatitis
	Nem gyakori	Pancreatitis
		Colitis
	Ritka	Gastrointestinalis perforatio
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Bőrszárazság
		Pruritus
		Bőrkiütés
		Erythema ^h
	Gyakori	Dermatitis acneiformis
		Actinikus keratosis
		Éjszakai izzadás
		Hyperkeratosis
		Alopecia
		Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma
		Bőrlaesio
		Hyperhidrosis
		Panniculitis
		Berepedezett bőr
		Fényérzékenység
	Nem gyakori	Akut lázas neutrophil dermatosis
	Nem ismert	Stevens–Johnson-szindróma
		Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció
		Generalizált exfoliatív dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia
		Myalgia
		Végtagfájdalom
		Izomgörcsök ⁱ
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Veseelégtelenség
		Nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság
		Hidegrázás
		Asthenia
		Perifériás oedema
		Láz
		Influenzaszerű betegség
	Gyakori	Nyálkahártya-gyulladás
		Arcoedema

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint
		Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint
	Gyakori	Emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint a vérben
		Emelkedett gamma-glutamyltranszferázszint
		Emelkedett kreatinin-foszfokináz-szint a vérben
	A MEK116513 vizsgálatban meghatározott biztonságossági profil általánosságban hasonló a MEK115306 vizsgálatban meghatározotthoz, a felsorolt kivételekkel: 1) A következő mellékhatások magasabb gyakorisági kategóriába esnek, mint a MEK115306 vizsgálatban: izomgörcsök (nagyon gyakori); veseelégtelenség és lymphoedema (gyakori); akut veseelégtelenség (nem gyakori); 2) A következő mellékhatások előfordultak a MEK116513 vizsgálatban, a MEK115306 vizsgálatban azonban nem: szívelégtelenség, bal kamrai dysfunctio, interstitialis tüdőbetegség (nem gyakori); 3) A következő mellékhatás előfordult a MEK116513 és a BRF115532 vizsgálatokban, a MEK115306 és a BRF113928 vizsgálatokban azonban nem: rhabdomyolysis (nem gyakori). ^a Laphámsejtes carcinoma (cu SCC): laphámsejtes carcinoma, bőreredetű laphámsejtes carcinoma, <i>in situ</i> laphámsejtes carcinoma (Bowen-betegség) és keratoacanthoma ^b Papilloma, bőr papilloma ^c Malignus melanoma, metasztatizáló malignus melanoma és III. Stádiumú, superficialisan terjedő melanoma ^d Beleértve a gyógyszer túlérzékenységet is ^e Beleértve a komplett atrioventricularis blokkot is ^f Különböző anatómiai helyeken jelentkező vérzések, köztük koponyaűri és halálos kimenetelű vérzések ^g A has felső, illetve alsó részén jelentkező fájdalom ^h Erythema, generalizált erythema ⁱ Izomgörcsök, vázizom-merevség	

Egyes kiválasztott mellékhatások ismertetése

Újonnan kialakult malignitások

Újonnan kialakult, bőreredetű és nem bőreredetű malignitások fordulhatnak elő, ha a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedik. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását.

Haemorrhagia

Haemorrhagiás események, köztük major és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő trametinibet önmagában és dabrafenibbel kombinációban szedő betegeknél. A vérzéses események többsége enyhe kimenetelű volt. Halálos koponyaűri vérzések az integrált biztonságossági populációban a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő betegek < 1%-ánál (8/1076 beteg) fordultak elő. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib esetében az első haemorrhagiás események megjelenéséig eltelt medián időtartam hossza 94 nap volt a melanomában végzett III. fázisú vizsgálatokban, míg ugyanez az időtartam 75 nap volt a nem kissejtes tüdőcarcinomában végzett vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik megelőzően daganatellenes kezelést kaptak.

A vérzési kockázat fokozódhat vérlemezkegátló vagy véralvadásgátló kezelések egyidejű alkalmazásával. Haemorrhagia esetén a beteget a klinikai szükségleteknek megfelelően kell kezelni (lásd 4.4 pont).

LVEF-csökkenés/Bal kamrai dysfunctio

Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel kapcsolatban jelentették, hogy csökkenti az LVEF-et. Klinikai vizsgálatokban a bal kamra dysfunctio, a szívelégtelenség és az LVEF-csökkenés első előfordulásáig tartó medián időtartam hossza 2–5 hónap volt. Az integrált biztonsági populációban a trametinibet dabrafenibbel szedő betegek 6%-ánál (65/1076) LVEF-csökkenést jelentettek, amely a legtöbb esetben tünetmentes és reverzibilis volt. Az intézményi normálérték alsó határánál alacsonyabb LVEF-fel rendelkező betegeket nem vonták be a trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokba. A trametinibet óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek károsíthatják a bal kamra funkciót (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Láz

Az önmagában és dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban lázat jelentettek, azonban a láz incidenciája magasabb és súlyossága fokozottabb volt a kombinációs terápia esetén. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírásának 4.4 és 4.8 pontját.

Májjal kapcsolatos események

Hepaticus mellékhatásokat jelentettek az önmagában és dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban. A hepaticus mellékhatások között a leggyakoribb az emelkedett GPT- és GOT-szint volt, amelyek többségében 1. vagy 2. súlyossági fokúak voltak. A trametinib önmagában való alkalmazása esetén e májjal kapcsolatos mellékhatások több, mint 90%-a a kezelés első 6 hónapja során fordult elő. A hepaticus nemkívánatos események a négy hetenkénti ellenőrzésekkel végzett klinikai vizsgálatokban észleltek. Ajánlott, hogy a trametinibet önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban kapó betegeknél az első 6 hónapban négyhetente ellenőrizzék a májfunkciót. A májműködés ellenőrzése azt követően a klinikai szükségletnek megfelelően végezhető (lásd 4.4 pont).

Hypertonia

Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel összefüggésben a vérnyomás emelkedését jelentették előzetesen hypertoniában szenvedő és nem szenvedő betegeknél. A vérnyomást a trametinib-kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hypertoniát a szokásos kezeléssel (lásd 4.4 pont).

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/Pneumonitis

Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegeknél ILD vagy pneumonitis alakulhat ki. Fel kell függeszteni a trametinib adását gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoéval, hypoxiával, pleuralis folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás. Véglegesen abba kell hagyni a trametinib alkalmazását olyan betegeknél, akiket kezeléssel összefüggő ILD-vel vagy pneumonitisszel diagnosztizáltak (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Látásromlás

Látászavarokkal szövődő rendellenességeket, köztük RPED-t és RVO-t észleltek trametinibbel kezelt betegeknél. Trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban olyan tüneteket jelentettek, mint a homályos látás, csökkent látásélesség és egyéb látási panaszok (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bőrkiütés

Az önmagában trametinibet kapó a betegek kb. 60%-ánál, míg az integrált biztonságossági populáció vizsgálatban trametinib–dabrafenib-kombinációt szedők 24%-ánál figyeltek meg bőrkiütést. Ezen esetek többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és nem tette szükségessé a kezelés megszakítását vagy a dózis csökkentését (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rhabdomyolysis

Az önmagában vagy dabrafenibbel kombinált trametinibet szedő betegeknél rhabdomyolysist jelentettek. A rhabdomyolysis jelei vagy tünetei megfelelő klinikai kivizsgálást és kezelést igényelnek (lásd 4.4. pont).

Pancreatitis

Pancreatitisről számoltak be a trametinibbel kombinált dabrafenibbel kezelt betegeknél. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenséget észleltek dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegeknél. Kérjük, tanulmányozza át a dabrafenib Alkalmazási előírását.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az irreszekábilis vagy metasztatikus melanomás betegek trametinibbel végzett III. fázisú vizsgálatában (n = 211) 49 beteg (23%) volt 65 éves vagy idősebb, továbbá 9 beteg (4%) 75 éves vagy idősebb. A mellékhatásokat és súlyos mellékhatásokat tapasztaló betegek aránya hasonló volt a 65 év alatti, valamint a 65 éves és idősebb betegek körében. A 65 éves és idősebb betegek a 65 év alattiakhoz képest gyakrabban tapasztaltak a gyógyszer alkalmazásának végleges abbahagyásához, dóziscsökkentéshez vagy az alkalmazás felfüggesztéséhez vezető mellékhatásokat.

A, dabrafenibbel kombinált trametinib integrált biztonságossági populációjában (n = 1076) 265 beteg (25%) volt 65 éves vagy idősebb, 62 beteg (6%), volt 75 éves vagy idősebb. A mellékhatások aránya az összes vizsgálatban hasonló volt a 65 év alatti és a 65 éves vagy idősebb betegeknél. A 65 évnél fiatalabbakhoz képest a 65 éves vagy idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel tapasztaltak olyan súlyos mellékhatásokat és általában véve mellékhatásokat, amelyek a gyógyszer szedésének végleges abbahagyásához, dóziscsökkentéshez vagy a kezelés megszakításához vezettek.

Vesekárosodás

Nem szükséges a dózist módosítani enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A trametinibet óvatosan kell alkalmazni súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Nem szükséges a dózist módosítani enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont). A trametinibet óvatosan kell alkalmazni súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Trametinib és dabrafenib kombináció alkalmazása agyi áttétes betegeknél

A trametinib és dabrafenib kombináció biztonságosságát és hatásosságát egy több kohorszból álló, nyílt, II. fázisú vizsgálatban értékelték, BRAF V600 mutáns melanomában szenvedő, agyi áttétes betegek esetében. Az ezeknél a betegeknél megfigyelt biztonságossági profil úgy tűnik, megfelel a kombinációban szereplő készítmények összegzett biztonságossági profiljának.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az önmagában alkalmazott trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban egy véletlen túlادagolás eset történt, amikor egy beteg egyszeri 4 mg dózist vett be. E trametinib túlادagolás után nem jelentettek mellékhatásokat. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinibbel végzett klinikai vizsgálatokban 11 beteg jelentett trametinib túlادagolást (4 mg). Nem jelentettek súlyos nemkívánatos eseményeket. A túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget támogató kezelésben kell részesíteni, szükség szerint megfelelő ellenőrző vizsgálatokkal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Proteinkináz-inhibitorok, Mitogénaktivált proteinkináz- (MEK) gátlók, ATC kód: L01EE01

Hatásmechanizmus

A trametinib egy reverzibilis, nagymértékben szelektív, allosztérikus mitogénaktivált extracelluláris szignálszabályozott kináz 1- (MEK1) és MEK2-aktiváció-, valamint kinázaktivitás-gátló hatóanyag. A MEK-fehérjék az extracelluláris szignálregulált kináz (ERK) jelátviteli út összetevői. Melanomában és egyéb rákfajtákban ezt a jelátviteli utat gyakran a BRAF mutáns formái aktiválják, amely pedig a MEK-et aktiválja. A trametinib a BRAF által gátolja a MEK aktiválását és gátolja a MEK-kináz-aktivitást is. A trametinib gátolja a BRAF V600 mutációt hordozó melanoma sejtvonalakat és tumorgátló hatást mutat BRAF V600-pozitív melanoma állatmodelleken.

Dabrafenibbel való kombináció

A dabrafenib egy RAF-kinázgátló. A BRAF onkogén mutációi a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli út folyamatos aktiválásához vezetnek. Így módon a trametinib és a dabrafenib ezen a jelátviteli úton két kináz enzimet (MEK és RAF) gátolnak, és ezáltal ez a kombináció a jelátviteli út egyidejű gátlását eredményezi. A trametinib és a dabrafenib kombinációja *in vitro* tumor-ellenes aktivitást mutat a BRAF V600 mutációpozitív melanoma sejtvonalakban és *in vivo* késlelteti a rezisztencia kialakulását a BRAF V600 mutációpozitív melanoma xenograftokban.

A BRAF mutációstátusz meghatározása

Az önmagában vagy a dabrafenibbel kombinált trametinib szedésének megkezdése előtt a betegeknek validált teszttel igazolt BRAF V600 mutációpozitív tumorstátusszal kell rendelkezniük.

A klinikai vizsgálatokban a beválogathatóságra való szűréshez központi BRAF V600 mutáció vizsgálat volt szükséges, amelyhez a legfrissebb rendelkezésre álló daganatmintán végeztek BRAF mutáció-meghatározásokat. A primer tumorokat vagy a metasztázisokat validált polimeráz láncreakció (PCR) meghatározási módszerrel vizsgálták, amelyet a Response Genetics Inc. fejlesztett ki. A vizsgálatot specifikusan arra tervezték, hogy differenciáljon a V600E és a V600K mutációk között. Csak BRAF V600E vagy V600K mutációpozitív daganatos betegek voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre.

Ezt követően minden beteg mintáit újból bevizsgálták a CE-jelzéssel rendelkező bioMerieux (bMx) ThxID validált BRAF módszerrel. A bMx ThxID BRAF vizsgálat egy allélspecifikus PCR eljárás, amelyet FFPE tumorszövetből kivont DNS-en végeznek. A vizsgálatot úgy tervezték, hogy nagy érzékenységgel észlelje a BRAF V600E és V600K mutációkat (egészen 5%-nyi V600E és V600K szekvenciáig vad típusú szekvencia mátrixban, FFPE-szövetből kivont DNS felhasználásával). Retrospektív, kétirányú Sanger szekvencia analízissel végzett nem klinikai és klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a teszt alacsonyabb érzékenységgel a kevésbé gyakori BRAF V600D és a V600E/K601E mutációt is észleli. A nem klinikai és klinikai vizsgálatokban (n = 876) azoknál a mintáknál, amelyek mutációpozitívak voltak a ThxID BRAF vizsgálatban és azt követően szekvenálták azokat a referencia módszerrel, a BRAF vizsgálat specifitása 94% volt.

Farmakodinámiai hatások

A trametinib csökkentette a foszforilált ERK-szintet a BRAF-mutációt hordozó melanoma tumor-sejtvonalakban és a melanoma xenograft modellekben.

BRAF- és NRAS-mutációpozitív melanomás betegekben a trametinib alkalmazása dózisfüggő változásokat eredményezett a tumor biomarkerekben, beleértve a foszforilált ERK, valamint a Ki67 (egy sejtproliferáció marker) gátlását, valamint a p27 (egy apoptózis marker) szintjének emelkedését. A naponta egyszer 2 mg trametinib ismételt alkalmazását követően megfigyelt átlagkoncentráció a 24 órás adagolási intervallum alatt meghaladja a preklinikai célkoncentrációt, így a MEK jelátviteli út tartós gátlását biztosítja.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nem reszekálható vagy metasztatizáló melanoma

A klinikai vizsgálatokban csak bőr melanomás betegeket vizsgáltak. Szem vagy nyálkahártya melanomás betegeken nem értékelték a hatásosságát.

- Trametinib–dabrafenib-kombináció

Korábban kezelésben nem részesült betegek

A dabrafenibbel (naponta kétszer 150 mg) kombinált trametinib ajánlott dózisának (naponta egyszer 2 mg) hatásosságát és biztonságosságát BRAF V600 mutációt hordozó irreszekábilis vagy metasztatizáló felnőtt betegek kezelésében két III. fázisú vizsgálatban és egy támogató I./II. fázisú vizsgálatban tanulmányozták.

MEK115306 (COMBI-d):

A MEK115306 tanulmány egy III. fázisú randomizált, kettős vak vizsgálat volt, amely a dabrafenib és trametinib kombinációt hasonlította össze dabrafenibbel és placebóval BRAF V600E/K mutációpozitív irreszekábilis (IIIC stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) cután melanomás betegek első vonalbeli kezelésében. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression-free survival – PFS), míg egy kulcsfontosságú másodlagos végpontja a teljes túlélési idő (overall survival – OS) volt. A betegeket a laktát-dehidrogenáz (LDH)-szint (a normálérték felső határánál (upper limit of normal – ULN) nagyobb, illetve azzal egyenlő vagy kisebb), valamint a BRAF-mutáció (V600E versus V600K) alapján stratifikálták.

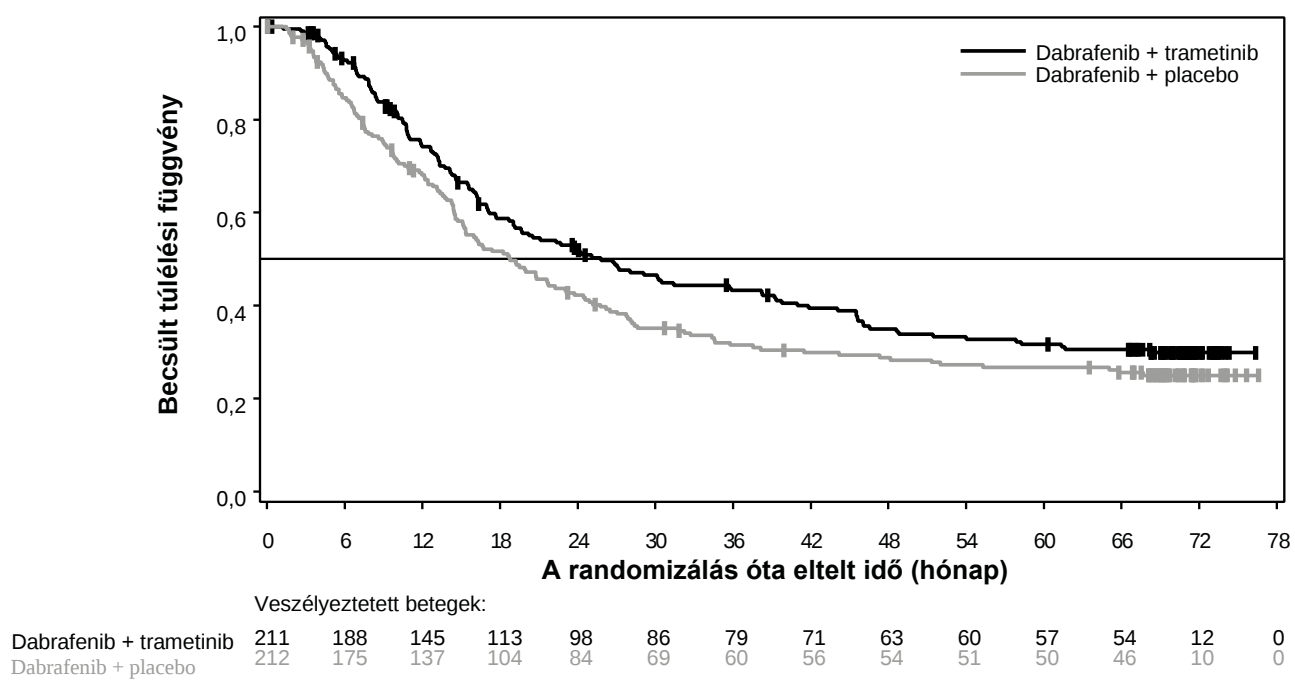
Összesen 423 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy a kombinációra (N = 211) vagy dabrafenibre (N = 212). A betegek többsége fehérbőrű (> 99%) és férfi (53%) volt; életkoruk medián értéke 56 év (28% volt 65 éves vagy idősebb). A betegek többségének (67%) IVM1c stádiumú betegsége volt. A többség (65%) LDH-szintje nem volt magasabb, mint a normálérték felső határa, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítmény státuszuk 0 (72%) volt, és visceralis betegség állt fenn (73%) a vizsgálat megkezdésének időpontban. A betegek többségének (85%) BRAF V600E mutációja volt. Az agyi metasztázissal rendelkezőket nem vonták be a vizsgálatba.

A medián teljes túlélést, valamint az 1 éves, 2 éves, 3 éves, 4 éves és 5 éves túlélés arányát a 6. táblázat mutatja be. A teljes túlélésnek az 5. évben végzett elemzésében a medián teljes túlélés a kombinációs csoportban körülbelül 7 hónappal volt hosszabb, mint dabrafenib monoterápia esetén (25,8 hónap illetve 18,7 hónap), az 5 éves túlélés aránya pedig a kombinációval 32%, míg dabrafenib monoterápiával 27% volt (6. táblázat, 1. ábra). Úgy tűnik, hogy a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje stabilizálódik a 3. és az 5. év között (lásd 1. ábra). Az 5 éves teljes túlélés aránya a kombinációs csoportban 40% (95%-os CI: 31,2; 48,4), a dabrafenib monoterápiás csoportban pedig 33% (95%-os CI: 25,0; 41,0) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje normális volt, míg ugyanez a kombinációs csoportban 16% (95%-os CI: 8,4; 26,0), a dabrafenib monoterápiás csoportban pedig 14% (95%-os CI: 6,8; 23,1) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje emelkedett volt.

6. táblázat A teljes túlélés eredményei a MEK115306 (COMBI-d) vizsgálatban

	A teljes túlélés elemzése (az adatok lezárása: 2015. jan. 12.)		A teljes túlélés 5 éves elemzése (az adatok lezárása: 2018. dec. 10.)	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
A betegek száma				
Meghaltak (esemény), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Az átlagos túlélésre (OS-re) vonatkozó becslések (hónap)				
Medián (95%-os CI)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-érték	0,011		NA	
Becsült teljes túlélés, % (95%-os CI)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)		Dabrafenib + placebo (n = 212)	
1 év után	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
2 év után	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
3 év után	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
4 év után	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
5 év után	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Nem teljesült, NA = Nem értelmezhető				

1. ábra Kaplan–Meier-féle teljes túlélés görbe a MEK115306 vizsgálatban (ITT populáció)



A progressziómentes túlélés elsődleges végpontjának javulása az 5 éves időtartam során fennmaradt a kombinációs csoportban, a dabrafenib-monoterápiával összehasonlítva. A teljes válaszadási arány (ORR) javulását és a terápiás válasz hosszabb időtartamát (DoR) is megfigyelték a kombinációs csoportban, dabrafenib-monoterápiával összehasonlítva (7. táblázat).

7. táblázat A MEK115306 (COMBI-d) vizsgálat hatásossági eredményei

	Elsődleges elemzés (adat az adatok lezárása: 2013. aug. 26.)		Frissített elemzés (az adatok lezárása: 2015. jan. 12.)		5 éves elemzés (az adatok lezárása: 2018. dec. 10.)	
Végpont	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)
PFS^a						
Progresszív betegség vagy halálozás, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medián PFS érték (hónap) (95%-os CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-érték	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95%-os CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
ORR különbség (95%-os CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P-érték	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (hónapok) Medián érték (95%-os CI)	9,2 ^d (7,4, NR)	10,2 ^d (7,5, NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – Progressziómentes túlélési idő (a vizsgáló által értékelve) b – Általános terápiás válaszarány = Teljes válasz + Részleges válasz c – A terápiás válasz időtartama d – A jelentés időpontjában a vizsgálok által értékelt terápiás válaszok többsége (≥ 59%) még fennállt e – az ORR-különbséget a nem kerekített ORR-értékek alapján számították f – Nem volt előre tervezett frissített elemzés, és a p-értéket nem korrigálták többszörös vizsgálathoz NR = Nem teljesült NA = Nem értelmezhető						

MEK116513 (COMBI-v):

A MEK116513 vizsgálat egy kétkaros, randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat volt, amely a dabrafenib és trametinib kombinált kezelést hasonlította össze vemurafenib monoterápiával BRAF V600 mutációpozitív, irrezekábilis vagy metasztatizos melanomás betegek kezelésében. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS), kulcsfontosságú másodlagos végpontja a progressziómentes túlélés volt. A betegeket a laktát-dehidrogenáz- (LDH) szint (a normáltartomány felső határértékénél (ULN) nagyobb, illetve azzal egyenlő vagy kisebb), valamint a BRAF-mutáció (V600E versus V600K) alapján csoportosították.

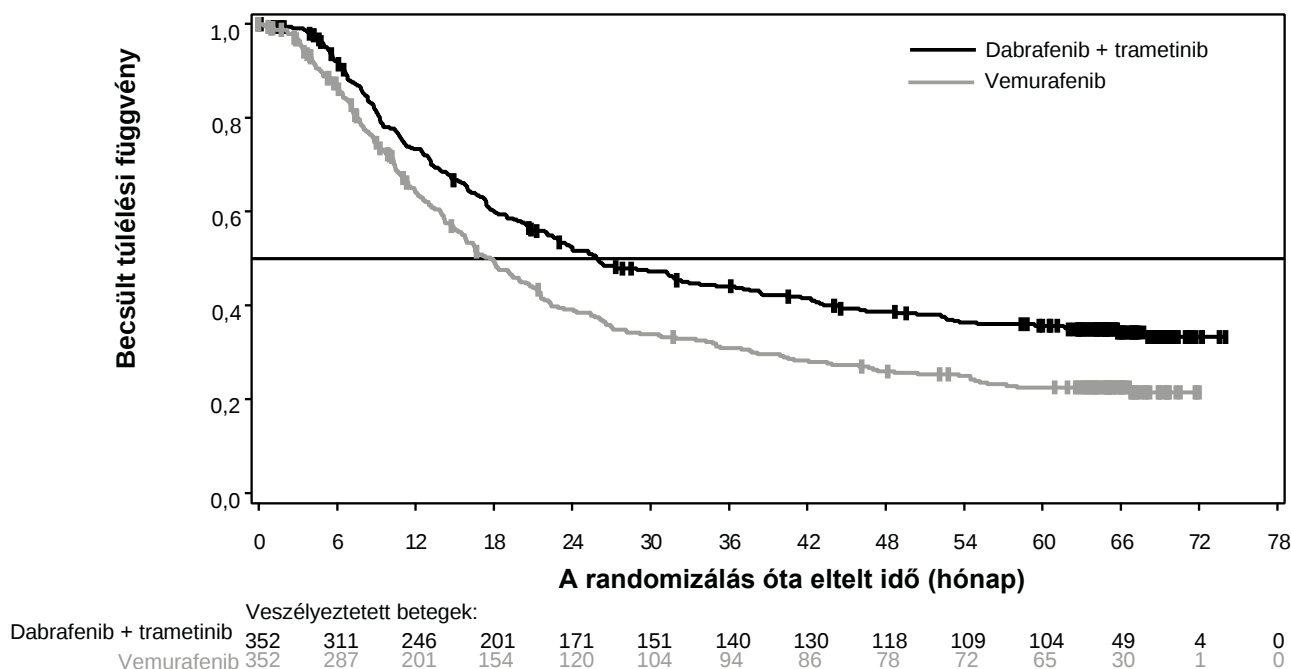
Összesen 704 beteget randomizáltak 1 : 1 arányban a kombinációs, illetve a vemurafenib csoportba. A betegek többsége fehérbőrű (> 96%) és férfi (55%) volt; életkoruk medián értéke 55 év (24% volt 65 éves vagy idősebb). A betegek többségének (összesen 61%) IVM1c stádiumú betegsége volt. A többség (67%) LDH szintje az azonos vagy kisebb volt, mint az ULN, ECOG performance státuszuk 0 (70%) volt, és visceralis betegség állt fenn (78%) a kiindulási időpontban. Összességében a betegek 54%-ánál kevesebb, mint 3 lokalizációban volt jelen a betegség a kiindulási időpontban. A betegek többségének (89%) BRAF V600E mutációpozitív melanómája volt. Az agyi metasztatissal rendelkezőket nem vonták be a vizsgálatba.

A medián teljes túlélést, valamint az 1 éves, 2 éves, 3 éves, 4 éves és 5 éves túlélés arányát a 8. táblázat mutatja be. A teljes túlélésnek az 5. évben végzett elemzésében a medián teljes túlélés a kombinációs csoportban körülbelül 8 hónappal volt hosszabb, mint a medián teljes túlélés vemurafenib monoterápia esetén (26,0 hónap illetve 17,8 hónap), az 5 éves túlélés aránya pedig a kombinációval 36%, míg vemurafenib monoterápiával 23% volt (8. táblázat, 2. ábra). Úgy tűnik, hogy a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje stabilizálódik a 3. és az 5. év között (lásd 2. ábra). Az 5 éves teljes túlélés aránya a kombinációs csoportban 46% (95%-os CI: 38,8; 52,0), a vemurafenib monoterápiás csoportban pedig 28% (95%-os CI: 22,5; 34,6) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje normális volt, míg ugyanez a kombinációs csoportban 16% (95%-os CI: 9,3; 23,3), a vemurafenib monoterápiás csoportban pedig 10% (95%-os CI: 5,1; 17,4) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje emelkedett volt.

8. táblázat A teljes túlélés eredményei a MEK116513 (COMBI-v) vizsgálatban

	A teljes túlélés elemzése (az adatok lezárása: 2015. márc. 13.)		A teljes túlélés 5 éves elemzése (az adatok lezárása: 2018. okt. 8.)	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
A betegek száma				
Meghaltak (esemény), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Az átlagos túlélésre (OS-re) vonatkozó becslések (hónap)				
Medián (95%-os CI)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Korrigált relatív hazárd (95%-os CI)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
p-érték	< 0,001		NA	
Becsült teljes túlélés, % (95%-os CI)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)	
1 év után	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
2 év után	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
3 év után	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
4 év után	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
5 év után	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
NR = Nem teljesült, NA = Nem értelmezhető				

2. ábra Kaplan–Meier-féle teljes túlélés görbe a MEK116513 vizsgálatban



A progressziómentes túlélés másodlagos végpontjának javulása az 5 éves időtartam során fennmaradt a kombinációs csoportban, a vemurafenib-monoterápiával összehasonlítva. Az ORR javulását és a terápiás válasz hosszabb időtartamát (DoR) is megfigyelték a kombinációs csoportban, vemurafenib-monoterápiával összehasonlítva (9. táblázat).

9. táblázat A MEK116513 (COMBI-v) vizsgálat hatásossági eredményei

	Elsődleges elemzés (az adatok lezárása: 2014. ápr. 17.)		5 éves elemzés (az adatok lezárása: 2018. okt. 8.)	
Végpont	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS^a				
Progreszió nélküli túlélés vagy halál, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS medián érték (hónapok) (95%-os CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Relatív kockázat (95%-os CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-érték	< 0,001		NA	
ORR^b % (95%-os CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR különbség (95%-os CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-érték	0,0005		NA	
DoR^c (hónapok)				
Medián érték (95%-os CI)	13,8 ^d (11,0, NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Progressziómentes túlélési idő (a vizsgáló által értékelve) b – Általános terápiás válaszarány = Teljes válasz + Részleges válasz c – A terápiás válasz időtartama d – A jelentős időpontjában a vizsgálok által értékelt terápiás válaszok többsége (dabrafenib + trametinib esetén 59%, vemurafenib esetén 42%) még fennállt NR = Nem teljesült NA = Nem értelmezhető				

Korábbi BRAF-gátló kezelés

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő olyan betegekről, akiknek a betegsége a korábbi BRAF-gátló kezelés során progresziált.

A BR113220 vizsgálat B része tartalmazott egy 26 betegből álló kohorszt, akiknek a betegsége progressziót mutatott a BRAF-gátló kezelés mellett. A naponta egyszer 2 mg trametinib és naponta kétszer 150 mg dabrafenib kombináció korlátozott klinikai aktivitást mutatott a BRAF-gátló kezelés mellett progreszió nélküli betegeknél (lásd 4.4 pont). A vizsgálok által értékelt igazolt terápiás válaszarány 15% (95%-os CI: 4,4; 34,9), míg a medián progressziómentes túlélés 3,6 hónap (95%-os CI: 1,9; 5,2) volt. Hasonló eredményeket figyeltek meg annál a 45 betegnél, akiket dabrafenib monoterápiáról naponta egyszer 2 mg trametinib és naponta kétszer 150 mg dabrafenib kombinált kezelésre állítottak át ennek a vizsgálatnak a C részében. Ezeknél a betegeknél 13%-os (95%-os CI: 5,0; 27,0) igazolt terápiás válaszarányt észleltek, 3,6 hónapos (95%-os CI: 2, 4) progressziómentes túlélés medián értékkel.

Agyi áttétes betegek

A trametinib és dabrafenib kombináció hatásosságát és biztonságosságát BRAF-mutációpozitív melanómában szenvedő, agyi áttétes betegek esetében egy randomizálás nélküli, nyílt, multicentrikus, II. fázisú vizsgálatban (COMBI-MB vizsgálat) értékelték. Összesen 125 beteget vontak be négy kohorszba.

- A kohorsz: BRAF V600E mutáns melanómában szenvedő és tünetmentes agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban nem részesült, 0 vagy 1 ECOG teljesítménystátuszú betegek
- B kohorsz: BRAF V600E mutáns melanómában szenvedő és tünetmentes agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban részesült, 0 vagy 1 ECOG teljesítménystátuszú betegek
- C kohorsz: BRAF V600D/K/R mutáns melanómában szenvedő és tünetmentes agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban részesült vagy nem részesült, 0 vagy 1 ECOG teljesítménystátuszú betegek
- D kohorsz: BRAF V600D/E/K/R mutáns melanómában szenvedő és tüneteket okozó agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban részesült vagy nem részesült, 0 vagy 1 vagy 2 ECOG teljesítménystátuszú betegek

A vizsgálat elsődleges végpontja az intracranialis válasz volt az A kohorszban, amely definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a vizsgálóorvos a módosított Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (válaszértékelési kritériumok szolid tumorok esetében)

1.1. verziója alapján végzett értékeléssel megerősítette az intracranialis választ. A vizsgálat másodlagos végpontjai a vizsgálóorvos által értékelt intracranialis válasz a B, C és D kohorszokban voltak. A széles 95%-os CI által jelzett kis mintanagyság miatt a B, C és D kohorszokban kapott eredmények körültekintéssel értelmezendők. A hatásossági eredményeket a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat Hatásossági adatok a vizsgálóorvos értékelése szerint, a COMBI-MB vizsgálatban

	Az összes kezelt beteget magában foglaló populáció			
Végpontok/értékelés	A kohorsz N=76	B kohorsz N=16	C kohorsz N=16	D kohorsz N=17
Intracranialis válaszarány, % (95%-os CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Az intracranialis válaszarány időtartama, medián, hónap (95%-os CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Teljes válaszarány, % (95%-os CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Progressziómentes túlélés, medián, hónap (95%-os CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Teljes túlélés, medián, hónap (95%-os CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = konfidencia intervallum NR = nem teljesült				

- Önmagában alkalmazott trametinib

Kezelésben még nem részesült betegek

A trametinib hatásosságát és biztonságosságát irreszekábilis vagy metasztatizáló BRAF mutációt hordozó melanomában (V600E és V600K) egy randomizált, nyílt elrendezésű III. fázisú vizsgálatban értékelték (MEK114267 [METRIC]). A betegek BRAF V600 mutációs státuszának megállapítása kötelező volt.

A korábban kezelésben még nem részesült, illetve azon metasztatizáló betegeket ($n = 322$), akik egy korábbi kemoterápiás kezelésben részesültek [beválogatás szerinti (ITT) populáció], 2 : 1 arányban randomizálták a naponta 2 mg trametinibbel vagy kemoterápiával (egyszer 1000 mg/m² dakarbazin 3 hetente vagy egyszer 175 mg/m² paklitaxel 3 hetente) kezelt csoportok egyikébe. A kezelést minden beteg a progresszióig, az elhalálozásig, vagy a vizsgálatból való kilépésig folytatta.

A vizsgálat primer végpontja a trametinib hatásosságának értékelése volt a kemoterápiához viszonyítva a progressziómentes túlélés (PFS) vonatkozásában, olyan előrehaladott/metasztatizáló BRAF V600E/K mutációpozitív melanomás betegeknél, akiknél a kórtörténetben nem szerepelt agyi metasztatízis ($n = 273$). Ezt tekintették primer hatásossági populációnak. A másodlagos végpontok közé tartozott a progressziómentes túlélés (PFS) az ITT populációban, valamint az általános túlélés (OS), az általános terápiás válaszarány (ORR), a terápiás válasz időtartama (DoR) a primer hatásossági populációban és az ITT populációban. A kemoterápiás kar betegeinek lehetővé tették, hogy a progresszió független megállapítását követően átmenjenek a trametinib-karba. A kemoterápiás karban igazolt progressziót mutató betegek közül összesen 51 (47%) váltott csoportot, hogy trametinib-kezelésben részesüljön.

A primer hatásossági és az ITT populációban a kezelési csoportok kiindulási jellemzői jól kiegyensúlyozottak voltak. Az ITT populációban a betegek 54%-a volt férfi, és mindannyian fehér bőrűek voltak. Medián életkoruk 54 év volt (22%-uk volt 65 éves vagy idősebb); az összes beteg ECOG performance pontszáma 0 vagy 1 volt; 3%-uk kórtörténetében fordult elő agyi metasztatízis. A legtöbb betegnek (87%) az ITT populációban BRAF V600E mutációja volt, míg a betegek 12%-nál BRAF V600K mutáció fordult elő. A legtöbb beteg (66%) korábban nem részesült kemoterápiában előrehaladott vagy metasztatizáló betegségben.

A primer hatásossági populáció hatásossági eredményei összhangban voltak azokkal, amelyeket az ITT populációban figyeltek meg; ezért a 11. táblázatban csak az ITT populáció hatásossági adatai kerülnek ismertetésre. A vizsgálatot végző orvos által értékelt általános túlélés (OS) Kaplan-Meier görbéi (2013. május 20-i post-hoc analízis) a 3. ábrán láthatók.

11. táblázat A vizsgálatban résztvevő orvos által értékelt hatásossági eredmények (ITT populáció)

Végpont	Trametinib	Kemoterápia ^a
Progressziómentes túlélés	(n = 214)	(n = 108)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Relatív házard (95%-os CI) P érték	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Általános terápiás válaszarány (%)	22	8
ITT = Beválogatás szerinti (intent to treat) populáció; PFS = progressziómentes túlélés; CI = konfidenciaintervallum.		
^a A kemoterápiás csoport olyan betegeket foglalt magába, akik 3 hetente egyszer 1000 mg/m ² dakarbazint (DTIC) vagy 3 hetente egyszer 175 mg/m ² paklitaxelt kaptak.		

A progressziómentes túlélés eredmények konzisztensek voltak a V600K mutációpozitív melanomás betegek alcsoportjában (HR = 0,50; [95%-os CI: 0,18; 1,35], $p = 0,0788$).

Egy további teljes túlélés- (OS) analízist végeztek 2013. május 20-i záróidőponttal (lásd 12. táblázat).

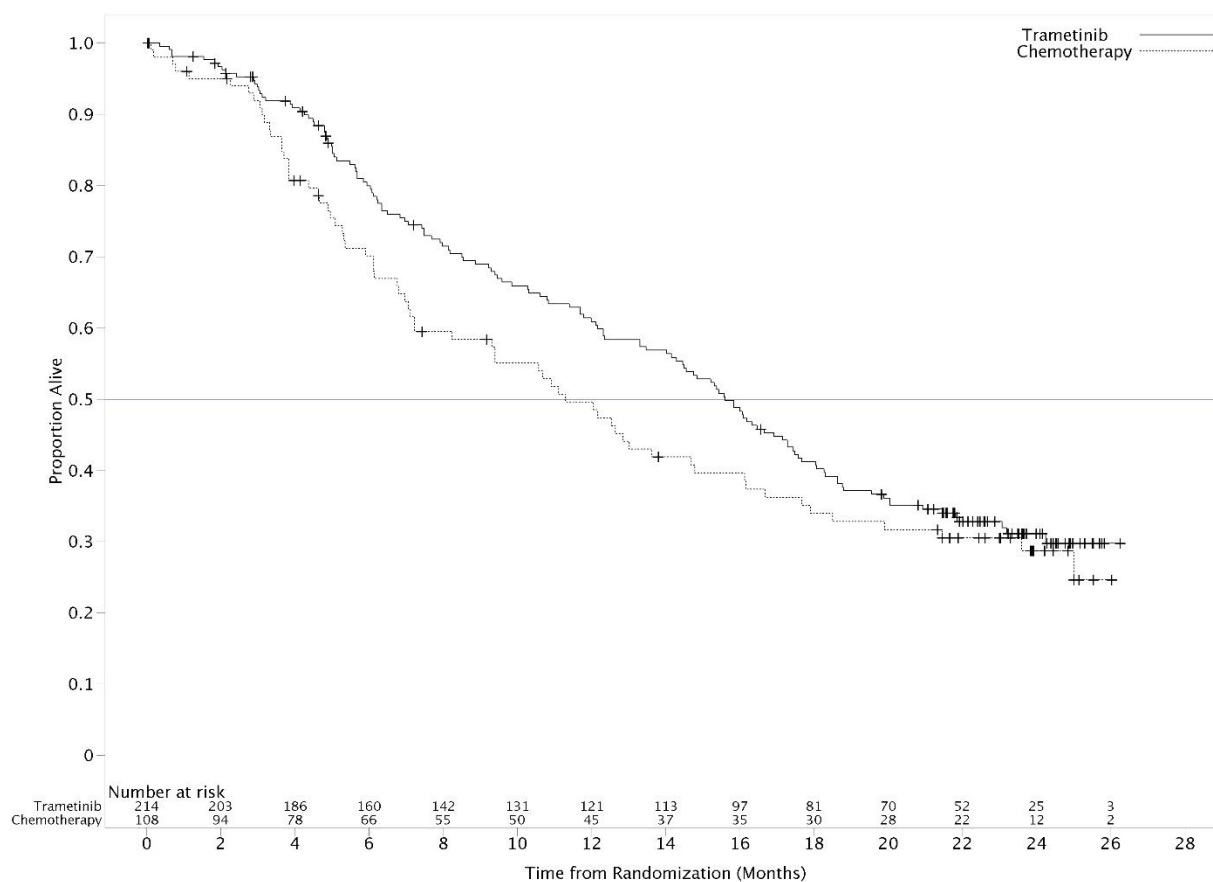
2011 októberéig a betegek 47%-a, míg 2013. májusáig 65%-a váltott csoportot.

12. táblázat A primer és a post-hoc analízis túlélési adatai

Záró időpontok	Kezelés	A halálozások száma (%)	Hónapok medián értéke OS (95%-os CI)	Relatív hazard (95%-os CI)	12. havi százalékos túlélés (95%-os CI)
2011. október 26.	Kemoterápia (n = 108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n = 214)	35 (16)	NR		NR
2013. május 20.	Kemoterápia (n = 108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39, 59)
	Trametinib (n = 214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61 (54, 67)

NR = nem került elérésre (not reached)

3. ábra A teljes túlélési adatok Kaplan–Meier görbéi (OS – ad hoc analízis, 2013. május 20.)



BRAF-gátlóval történt előzetes kezelés

Egy egykaros II. fázisú vizsgálatban (MEK113583), amelyet az objektív terápiás válaszarány, a biztonságosság és a farmakokinetikai tulajdonságok értékelésére terveztek, BRAF V600E, V600K vagy V600D mutációpozitív metasztázisos melanomás betegek naponta egyszer 2 mg trametinibbel való kezelését követően két külön kohorszt hoztak létre: „A” kohorsz: előzetesen BRAF-gátlóval kezelt és más korábbi kezelésben részesült vagy nem részesült betegek; „B” kohorsz: előzetesen legalább egy kemoterápiás vagy immunoterápiás kezelésben részesült, de BRAF-gátlóval korábban nem kezelt betegek.

E vizsgálat „A” kohorszában a trametinib nem mutatott klinikai aktivitást olyan betegekben, akik egy előzetes BRAF-gátló kezelés mellett progrediáltak.

III. stádiumú melanoma adjuváns kezelése

BRF115532 (COMBI-AD)

A dabrafenibbel kombinált trametinib hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, multicentrumos, randomizált, kettősvak, placebokontrollos vizsgálatban tanulmányozták III. stádiumú (IIIA [nyirokcsomó metasztázis > 1 mm], IIIB vagy IIIC stádiumú), BRAF V600 E/K mutációpozitív kután melanomás betegeknél, teljes reszekciót követően.

A betegeket 1 : 1 arányban randomizálták 12 hónapig kombinált kezelést (naponta kétszer 150 mg dabrafenibet és naponta egyszer 2 mg trametinibet), illetve két placebót kapó csoportba. Beválogatási kritérium volt a randomizálást megelőző 12 héten belül elvégzett melanoma teljes reszekció teljes lymphadenectomiával. Nem volt megengedett semmilyen előzetes szisztémás daganatellenes kezelés (a sugárkezelést is beleértve). A korábban daganatos betegségben szenvedő betegek legalább 5 évnyi tünetmentesség esetén beválogathatók voltak. Az igazoltan aktiváló RAS mutációt hordozó malignus betegségben szenvedőket BRAF mutációs státuszuk (V600E versus V600K) és betegségük műtét előtti stádiuma alapján csoportosították az American Joint Committee on Cancer (AJCC 7.) Melanoma Staging System klasszifikációt használva (a III. stádium alstádiumai szerint, amelyek különböző nyirokcsomó érintettséggel, primer tumormérettel és kifeléyesedéssel jellemezhetők). Elsődleges végpontként a vizsgáló által értékelt relapszusmentes túlélési idő (relapse-free survival – RFS) szolgált, amely definíciója szerint a randomizálástól a betegség kiújulásáig vagy a bármely okból bekövetkező halálozásig terjedő időtartam. Az első két évben 3 havonta, majd ezt követően 6 havonta végezték a daganat radiológiai vizsgálatát mindaddig, amíg az első relapszust nem észlelték. A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés (overall survival – OS, amely kulcsfontosságú másodlagos végpont volt), a relapszusmentesség (freedom from relapse – FFR), valamint a távoli metasztázis-mentes túlélés (distant metastasis-free survival – DMFS).

Összesen 870 beteget randomizáltak a kombinált kezelést (n = 438), illetve a placebo-kezelést kapó csoportba (n = 432). A legtöbb beteg (99%) fehér bőrű és férfi volt (55%), 51 éves medián életkorral (18% volt 65 éves vagy idősebb). A vizsgálat kiterjedt a III. stádium összes alstádiumába tartozó betegekre, közülük 18%-nál csak mikroszkóppal diagnosztizálható nyirokcsomó érintettséget figyeltek meg, és nem állt fenn a primer tumor kifeléyesedése. A betegek többségénél (91%) jelen volt a BRAF V600E mutáció.

A medián követési időtartam az elsődleges elemzéskor 2,83 év volt a dabrafenib-trametinib kombinációt szedő, illetve 2,75 év a placebót szedő vizsgálati karban.

Az RFS primer analízisének eredményeit a 13. táblázat mutatja. A vizsgálat statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott ki a két vizsgálati kar között a vizsgáló által értékelt RFS elsődleges végpontban. A placebokaron a medián RFS-érték 16,6 hónap volt, míg a kombinált kezelést kapó karon még nem került elérésre (HR : 0,47; 95%-os konfidenciaintervallum: (0,39; 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Az RFS megfigyelt kedvező változását konzisztensen igazolták az összes beteg-alcsoportban, beleértve az életkort, a nemet és a rasszt is. Az eredmények a betegség stádiuma és a BRAF V600 mutáció típusa szerinti csoportosítási paraméterek tekintetében is konzisztensek voltak.

13. táblázat: A vizsgáló által értékelt RFS eredmények a BRF115532 vizsgálatban (COMBI-AD elsődleges elemzés)

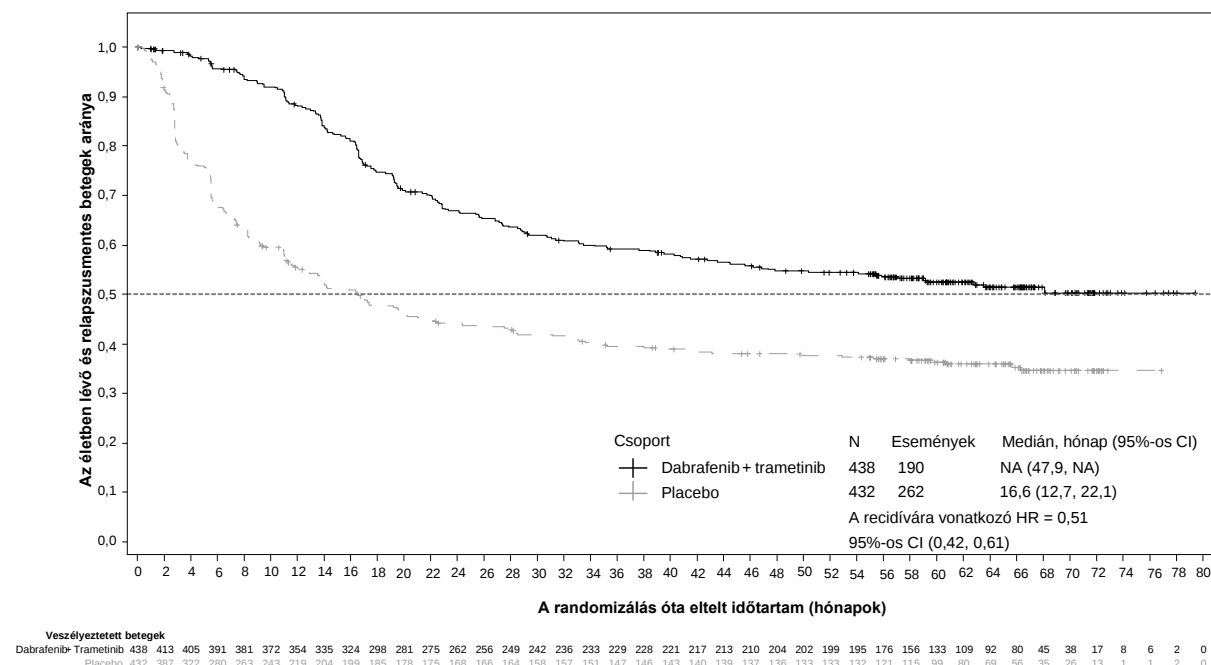
RFS parameter	Dabrafenib + Trametinib N = 438	Placebo N = 432
Események száma, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Kiújulás	163 (37%)	247 (57%)
Relapszus távoli metasztázissal	103 (24%)	133 (31%)
Halálozás	3 (< 1%)	1 (< 1%)
Medián időtartam (hónap)	NB	16,6
(95%-os CI)	(44,5, NB)	(12,7, 22,1)
Relatív hazard ^[1]	0,47	
(95%-os CI)	(0,39; 0,58)	
p-value ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
1 éves ráta (95%-os CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2 éves ráta (95%-os CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3 éves ráta (95%-os CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] A Relatív hazardot a stratifikált Pike-modellből nyerték.

^[2] A P-értéket a kétoldalú stratifikált log-rang-próbából nyerték (a stratifikációs faktorkok közé tartozott a betegség stádiuma – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – és a BRAF V600 mutáció típusa – V600E vs. V600K)
NB = nem becsülhető

A legfrissebb adatok alapján további 29 hónap követési időtartam után az első vizsgálathoz viszonyítva (minimum 59 hónap követési időtartammal) az RFS-előny megtartott volt, a becsült relatív hazard értéke 0,51 (95%-os CI: 0,42; 0,61) volt (4. ábra). Az 5 éves RFS-ráta 52% (95%-os CI: 48, 58) volt a kombinált kezelést kapó karon, míg 36% (95%-os CI: 32, 41) volt a placebokaron.

4. ábra A BRF115532 vizsgálat (beválogatás szerinti populáció, frissített adatok) Kaplan–Meier RFS-görbéi



Az OS záró elemzésekor a követés medián időtartama 8,3 év volt a kombinációs karon és 6,9 év volt a placebokaron. Az OS tekintetében megfigyelt különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (HR: 0,80; 95%-os CI: 0,62, 1,01), a kombinációs karon 125 esemény (29%), a placebokaron 136 esemény (31%) következett be. Az 5 éves OS becsült aránya 79% volt a kombinációs karon és 70% volt a placebokaron, míg a 10 éves OS becsült aránya 66% volt a kombinációs karon és 63% volt a placebokaron.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

BRF113928 vizsgálat

A dabrafenibbel kombinált trametinib hatásosságát és biztonságosságát egy II. fázisú, három kohorszos, multicentrikus, nem randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, amelybe IV. stádiumú, BRAF V600 mutációt hordozó, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegeket vontak be. Az elsődleges végpont a teljes válaszadási arány volt, a RECIST 1.1 válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél alapján, a vizsgálatot végző által értékelve. A másodlagos végpontok közé tartozott a válaszreakció időtartama, a progressziómentes túlélés, a teljes túlélés, a biztonságosság és a populációs farmakokinetikai tulajdonságok. A teljes válaszadási arányt, a válaszreakció időtartamát és a progressziómentes túlélést egy független felülvizsgáló bizottság (IRC) is értékelte egy szenzitivitási analízis során.

A kohorszokat egymást követően vonták be:

- A kohorsz: Monoterápia (naponta kétszer 150 mg dabrafenib), 84 bevont beteg. 78 beteg korábban kapott már szisztémás kezelést a metasztatizáló betegségére.
- B kohorsz: Kombinált kezelés (naponta kétszer 150 mg dabrafenib és naponta egyszer 2 mg trametinib), 59 bevont beteg. 57 beteg korábban kapott már 1 - 3 vonal szisztémás kezelést a metasztatizáló betegségére. 2 beteg nem kapott korábban szisztémás kezelést, és be lettek vonva a C kohorszba bevont betegek analízisébe.
- C kohorsz: Kombinált kezelés (naponta kétszer 150 mg dabrafenib és naponta egyszer 2 mg trametinib) 34 beteg. Minden beteg elsővonalbeli kezelésként kapta a vizsgálati gyógyszert, metasztatizáló betegségére.

Azon 93 beteg közül, akiket a kombinált kezelés B és C kohorszába vontak be, a legtöbb beteg fehér bőrű volt (> 90%), a nők és férfiak aránya hasonló volt (54% versus 46%), a medián életkor 64 év volt a második vagy magasabb vonalbeli kezelésekre, és 68 év volt az első vonalbeli kezelést kapó betegek esetén. A kombinált kezelés kezelt kohorszaiba bevont legtöbb beteg (94%) ECOG teljesítményszintje 0 vagy 1 volt. 26 (28%) soha nem dohányzott. A betegek többségének nem laphám histológiája volt. A korábban már kezelt populációban 38 beteg (67%) kapott egy vonal szisztémás, daganatellenes kezelést a metasztatizáló betegségére.

Az elsődleges elemzés időpontjában a vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arány mint elsődleges végpont első vonalba tartozó populációban 61,1% (95%-os CI, 43,5%, 76,9%), és a korábban már kezelt populáció esetén 66,7% (95%-os CI, 52,9%, 78,6%) volt. Ezek teljesítették a statisztikai szignifikancia szintjét, cáfolták a null-hipotézist, mely szerint a trametinibbel kombinált dabrafenib esetén a teljes válaszadási arány ebben a nem kissejtes tüdőcarcinomás populációban kisebb mint 30%, vagy azzal egyenlő. A független felülvizsgáló bizottság által értékelt teljes válaszadási arány eredmények összhangban voltak a vizsgálatot végzők értékelésének eredményeivel. A 14. táblázat a hatásosság záró értékelését mutatja be, amelyre 5 évvel az utolsó résztvevő első dózisének beadása után került sor.

14. táblázat A hatásosság összefoglalása a kombinált kezelést kapó kohorszban, a vizsgálatot végző és a független radiológiai felülvizsgálatot végzők véleménye alapján

Végpont	Analízis	1. vonalbeli kombináció N = 36 ¹	2+ vonalbeli kombináció N = 57 ¹
Teljes, igazolt válaszreakció, n (%) (95%-os CI)	A vizsgálatot végző szerint A független felülvizsgáló bizottság szerint	23 (63,9%) (46,2; 79,2) 23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1) 36 (63,2%) (49,3; 75,6)
A válaszreakció medián időtartama Hónapok (95%-os CI)	A vizsgálatot végző szerint A független felülvizsgáló bizottság szerint	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
Medián PFS Hónapok (95%-os CI)	A vizsgálatot végző szerint A független felülvizsgáló bizottság szerint	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Medián OS Hónapok (95%-os CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ az adatok lezárása: 2021. január 7.

Egyéb vizsgálatok – a láz kezelésének elemzése

A CPDR001F2301 (COMBI-i) vizsgálat és a CDRB436F2410 (COMBI-Aplus) vizsgálat

Dabrafenib és trametinib kombinációs alkalmazása esetén lázat figyeltek meg a kezelt betegeknél. A kombinációs terápia első engedélyeztetési célú vizsgálataiban, amelyeket irreszekábilis vagy metasztatikus melanoma kezelésére (COMBI-d és COMBI-v; N=559 összesítve), illetve a melanoma adjuváns kezelésére (COMBI-AD, N=435) végeztek, csak a dabrafenib megszakítását javasolták pyrexia ($\geq 38,5$ °C-os láz) esetén. Két további vizsgálatban, amelyeket irreszekábilis vagy metasztatikus melanoma kezelésére (COMBI-i kontroll vizsgálati kar, N=264), valamint a melanoma adjuváns kezelésére (COMBI-Aplus, N=552) végeztek, mindkét készítmény alkalmazásának megszakítását tanácsolták akkor, amikor a beteg testhőmérséklete elérte vagy meghaladta a 38 °C-ot (COMBI-Aplus), illetve láz első tünetének fellépésekor (COMBI-i; a COMBI-Aplus-ban recidiváló láz esetén). A COMBI-i és a COMBI-Aplus vizsgálatok során alacsonyabb volt a 3-as/4-es fokozatú láz, a szövődmenyes láz, a súlyos lázzal járó, különösen fontos nemkívánatos események (adverse event of special interest; AESI) miatti hospitalizáció incidenciája, a lázas AESI-k fennállásának időtartama, valamint mindkét gyógyszer alkalmazásának lázas AESI-k miatti végleges abbahagyásának incidenciája (utóbbi csak adjuváns körülmények között), mint a COMBI-d, a COMBI-v és a COMBI-AD vizsgálatokban. A COMBI-Aplus vizsgálat elsődleges végpontjának elérésekor a 3-as/4-es fokozatú láz, a láz miatti hospitalizáció, vagy a kezelés láz miatti tartós abbahagyásának összesített aránya 8,0% (95%-os CI: 5,9, 10,6) volt, míg ugyanez 20,0% (95%-os CI: 16,3, 24,1) volt a historikus kontroll esetében (COMBI-AD).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a trametinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően melanomában és rosszindulatú daganatoknál (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A trametinib *per os* felszívódik és a plazma csúskonzentráció a bevételt követő 1,5 órás medián időtartamban alakul ki. A 2 mg tabletta egyszeri dózisának átlagos abszolút biohasznosulása egy intravénás (iv.) mikrodózishoz képest 72%. Az expozíció (C_{max} és AUC) emelkedése ismételt adagolást követően dózisarányos volt. Napi egyszeri 2 mg trametinib adagolását követően a C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ és az adagolás előtti plazmakoncentráció dinamikus egyensúlyi (steady-state) mértani átlagértéke a megadott sorrendben 22,2 ng/ml, 370 ng*óra/ml és 12,1 ng/ml volt, alacsony csúcs:völgy aránnyal (1,8). Dinamikus egyensúlyi állapotban (steady state) az interindividuális variabilitás alacsony (< 28%) volt.

A trametinib naponta egyszer 2 mg-os ismételt adagolás esetén felhalmozódik, átlagosan 6,0-es akkumulációs rátával. A dinamikus egyensúlyi állapot a 15. napra alakult ki.

A trametinib egyszeri dózisának magas zsír- és kalóriatartalmú étellel való bevétele a C_{max} 70%-os és az AUC 10%-os csökkenését eredményezi az éhgyomorra történő bevételhez képest (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Eloszlás

A trametinib humán plazmafehérjéhez kötődése 97,4%-os. A trametinib megoszlási térfogata kb. 1200 liter, amelyet egy 5 µg-os intravénás mikrodózis beadását követően határoztak meg.

Biotranszformáció

In vitro és *in vivo* vizsgálatok bizonyították, hogy a trametinib főként egyedül dezacetileződéssel vagy mono-oxigenizációval kombinációban metabolizálódik. A dezacetilezett metabolit glükuronidáció által tovább metabolizálódik. A CYP3A4 oxidációt kis jelentőségű metabolikus útnak tekintik. A dezacetileződést a karboxil-észterázok katalizálják 1b, 1c és 2, egyéb hidrolitikus enzimek lehetséges hozzájárulásával.

Egyszeri és ismételt dózisok adagolását követően a plazmában keringő fő komponens a trametinib, mint anyavegyület.

Elimináció

Az átlagos terminális felezési idő egyszeri dózis beadását követően 127 óra (5,3 nap). A trametinib plazma iv. clearance értéke 3,21 l/óra.

A teljes dózis-visszanyerés (radioizotóppal jelölt trametinib oldatos formában történő egyszeri *per os* beadását követően), 10 napos gyűjtési időszak után alacsony (< 50%) volt a hosszú eliminációs felezési idő miatt. A gyógyszerrel összefüggő anyag elsősorban a széklettel ürült ki (amely a visszanyert radioaktivitás > 80%-áért felelős), és a kisebb mértékű volt a vizelettel való kiválasztódás ($\leq 19\%$). A kiürült dózis kevesebb, mint 0,1%-át nyerték vissza a vizeletből anyavegyületként.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzések, valamint egy normál májfunkcióval rendelkező, illetve (az amerikai rákkutató intézet, az NCI besorolása szerint) enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos bilirubin-és/vagy GOT-elevációval érintett betegek körében végzett klinikai farmakológiai vizsgálat adatai arra utalnak, hogy a májfunkció nem befolyásolja szignifikánsan a trametinib *per os* clearance-ét.

Vesekárosodás

Tekintettel a trametinib alacsony renális kiválasztódására, nem valószínű, hogy a vesekárosodás klinikailag releváns mértékben befolyásolja a trametinib farmakokinetikáját. A trametinib farmakokinetikáját populációs farmakokinetikai analízis alkalmazásával klinikai vizsgálatokba beválogatott olyan 223 betegen jellemezték, akik enyhe, valamint 35 olyan betegen, akik közepes fokú vesekárosodásban szenvedtek. Az enyhe és a közepes fokú vesekárosodásnak nem volt hatása a trametinib expozícióra (< 6% mindkét csoportban). Súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.2 pont).

Idősek

A populáció-farmakokinetikai analízis alapján (19–92 éves életkor tartományban) az életkornak nem volt releváns klinikai hatása a trametinib farmakokinetikájára. Korlátozott biztonságossági adatok állnak rendelkezésre 75 éves és idősebb betegekről (lásd 4.8 pont).

Rassz

Nem állnak rendelkezésre elegendő adatok a rassz trametinib farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatásáról, mivel a klinikai tapasztalatok fehérbőrű betegekre korlátozódnak.

Gyermekek és serdülők

A trametinib farmakokinetikai expozíciója serdülő betegeknél, a testtömeghez igazított dózis mellett, a felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt.

Testtömeg és nem

A populáció farmakokinetikai analízis alapján a nem és a testtömeg befolyásolja a trametinib *per os* clearance értékét. Bár a kisebb testtömegű nőbetegeknél előre jelezték a magasabb expozíciót a nagyobb testtömegű férfibetegekhez képest, e különbségek nem valószínű, hogy klinikailag relevánsak és dózismódosítás nem szükséges.

Gyógyszer-kölcsönhatások

A trametinib hatása a gyógyszermetabolizáló enzimekre és transzporterekre: *in vitro* és *in vivo* adatok arra utalnak, hogy nem valószínű, hogy a trametinib befolyásolná más gyógyszerek farmakokinetikáját. *In vitro* vizsgálatok alapján a trametinib nem aktiválja a CYP1A2-t, a CYP2A6-ot, a CYP2B6-ot, a CYP2D6-ot és a CYP3A4-et. A trametinibről kimutatták, hogy a CYP2C8, a CYP2C9 és a CYP2C19 *in vitro* inhibitora, CYP3A4-induktor és az OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp és BCRP transzporterek inhibitora. Azonban az alacsony dózis és alacsony szisztémás klinikai expozíció alapján, az *in vitro* gátló-, illetve induktor értékek potenciáljához képest a trametinibet nem tekintik ezen enzimek vagy transzporterek *in vivo* inhibitorának vagy induktorának, bár a BCRP-szubsztrátok átmeneti gátlása a bélben előfordulhat (lásd 4.5 pont).

Egyéb gyógyszerkészítmények hatása a trametinibre: *in vivo* és *in vitro* adatok arra utalnak, hogy nem valószínű, hogy a trametinib farmakokinetikáját más gyógyszerek befolyásolják. A trametinib nem szubsztrátja a CYP enzimeknek vagy a BCRP-nek, OATP1B1-nek, OATP1B3-nak, OATP2B1-nek, OCT1-nek, MRP2-nek és MATE1-nek. A trametinib a BSEP (bile salt export pump – epesó-export pumpa) és az efflux-transzporter P-gp egyik *in vitro* szubsztrátja. Noha nem valószínű, hogy a trametinib-expozíciót befolyásolja a BSEP gátlása, a hepaticus P-gp erős gátlásakor nem zárható ki a trametinib emelkedett szintje (lásd 4.5 pont).

A trametinib hatása egyéb gyógyszerkészítményekre: az ismételt dózisú trametinib noretiszteron és etinil-ösztadiol szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók kombinációjának egyensúlyi farmakokinetikájára mért hatását vizsgálták egy 19, szolid tumoros, női betegekből álló klinikai vizsgálatban. A noretiszteron expozíciója 20%-kal nőtt, az etinil-ösztadiol expozíciója pedig hasonló volt ahhoz, mint amikor trametinib nélkül alkalmazták. Ezen eredmények alapján nem várható a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságának csökkenése, ha trametinib monoterápiával együtt alkalmazzák.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitási vizsgálatokat trametinibbel nem végeztek. A trametinib nem volt genotoxikus baktérium reverz mutációs, emlőssejt kromoszóma aberrációs és patkány csontvelő micronucleus vizsgálatban.

A trametinib károsíthatja a humán női fertilitást, mivel ismételt dózisú vizsgálatokban nőtényi patkányoknál follicularis cystákat és a sárgatest csökkenését figyelték meg, az AUC alapján a humán klinikai expozíció alatt.

Ezenkívül a fiatal patkányoknál a trametinib adásakor csökkent ovarium-tömeget, a nőtények nemi érését mutató paraméterek enyhe késését (a hüvely megnyílása, valamint az emlőmirigyeken belül a prominens terminális végbimbók emelkedett előfordulási gyakorisága), illetve az uterus felületi epitheliának enyhe hypertrophiáját észlelték. Mindezek a hatások egy kezelésmentes időszakot követően reverzibilisek voltak, és farmakológiai hatásoknak tulajdoníthatók. Azonban patkányokon és kutyákon végzett, legfeljebb 13 hetes toxicitási vizsgálatokban nem észlelték a kezelés hatásait a hím nemi szervek szöveteire.

Patkányokkal és nyulakkal végzett embriofetális fejlődési toxicitási vizsgálatokban a trametinib maternális és fejlődési toxicitást okozott. Patkányoknál csökkentette a magzati testtömeget és fokozta az implantációt követő veszteséget az AUC alapján a humán klinikai expozíció alatti vagy enyhén magasabb expozíció értékeknél. Egy embriofetális fejlődési toxicitási vizsgálatban nyulaknál a trametinib az AUC alapján humán szubklinikai expozícióknál csökkentette a magzati testtömeget, fokozta az abortusok számát, növelte az osteogenesis imperfecta és a csontváz malformációk incidenciáját.

Ismételt adagolással végzett vizsgálatokban a trametinib-expozíció után a hatások elsősorban a bőrön, a tápcsatornában, a vérképzőrendszerben, csontban és májban jelentkeztek. A legtöbb eltérés reverzibilis volt a gyógyszermentes felépülési szakott követően. Patkányoknál 8 hét után napi $\geq 0,062$ mg/ttkg-os dózisonál (az AUC alapján a humán klinikai expozíció kb. 0,8-szerese) hepatocellularis necrosist és transzamináz-emelkedést figyeltek meg.

Egereknél 3 hét után, $\geq 0,25$ mg/ttkg/nap trametinib dózisonál (az AUC alapján a humán klinikai expozíció kb. 3-szorosa) alacsonyabb szívfrekvenciát, szívtömeget és bal kamra funkciót figyeltek meg szív hisztopatológiai elváltozások nélkül. Humán klinikai expozícióval összevethető expozíciós értékeknél felnőtt patkányoknál többszervi mineralisatio társult emelkedett szérumszulforszinttel, és szoros összefüggést mutatott a szív-, máj- és vesenecrosissal, valamint a tüdővérzéssel. Patkányoknál physealis hypertrophiát és emelkedett csont turnover-t figyeltek meg, de nem várható, hogy a physealis hypertrophia felnőtt embereknél klinikailag releváns legyen. Patkányoknál és kutyáknál a humán klinikai expozíciós értéknél vagy az alatt adott trametinib csontvelő necrosist, a thymusban lymphoid atrophit, GALT-ot és a nyirokcsomókban, a lépben és a thymusban lymphoid necrosist figyeltek meg, amely károsíthatja az immunműködést. Fiatal patkányoknál napi 0,35 mg/kg-os dózis mellett (az AUC alapján a felnőtt humán klinikai expozíció megközelítőleg kétszerese) a szív kórszövettani elváltozás nélküli megnövekedett tömegét észlelték.

A trametinib egy *in vitro* egér fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) vizsgálatban jelentősen magasabb koncentrációkban volt fototoxikus, mint amilyeneket a humán klinikai expozíciók jelentenek (IC_{50} : 2,92 mg/ml, ami ≥ 130 -szor nagyobb, mint a C_{max} alapú humán klinikai expozíció). Ez arra utal, hogy a fototoxicitás kockázata a trametinibet szedő betegeknél alacsony.

Dabrafenibbel való kombináció

Kutyákkal végzett vizsgálatban, amelyben trametinibet és dabrafenibet adtak kombinációban 4 héten át, gastrointestinalis toxicitás jeleit és a thymus csökkent lymphoid cellularitását figyelték meg alacsonyabb expozíciós értékeknél, mint a csak trametinibet kapó kutyák esetében. Más tekintetben hasonló toxicitási jellemzőket észleltek, mint az ezzel a vizsgálattal összevethető monoterápiás vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Mekinist 0,5 mg filmtabletta

Tablettamag

mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz (E460)
hipromellóz (E464)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E470b)
nátrium-laurilszulfát
kolloid szilícium-dioxid (E551)

Tabletta bevonat

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
polietilén-glikol
sárga vas-oxid (E172)

Mekinist 2 mg filmtabletta

Tablettamag

mannit (E421)
mikrokristályos cellulóz (E460)
hipromellóz (E464)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E470b)
nátrium-laurilszulfát
kolloid szilícium-dioxid (E551)

Tabletta bevonat

hipromellóz (E464)
titán-dioxid (E171)
polietilén-glikol
poliszorbat 80 (E433)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan tartály

3 év

Felnyitott tartály

30 nap 30 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A tartályt tartsa jól lezárva.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gyermekekbiztos polipropilén zárral ellátott nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály. A tartály nedvszívó anyagot tartalmaz.

Kiszerelések: 7 vagy 30 tabletta tartályonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Mekinist 0,5 mg filmtabletta

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg filmtabletta

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. június 30.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. február 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mekinist 0,5 mg filmdoboz
trametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz filmdobozként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

7 filmdoboz
30 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nedvszívó anyagot tartalmaz, ne távolítsa el, és ne egye meg.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/931/001	7 filmtabletta
EU/1/14/931/002	30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

mekinist 0,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Mekinist 0,5 mg tabletta
trametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

0,5 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

7 tabletta

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti tartályban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/931/001	7 filmtabletta
EU/1/14/931/002	30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Mekinist 2 mg filmtabletta
trametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 filmtabletta

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nedvszívó anyagot tartalmaz, ne távolítsa el, és ne egye meg.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/931/005	7 filmtabletta
EU/1/14/931/006	30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

mekinist 2 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Mekinist 2 mg tabletta
trametinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

7 tabletta

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti tartályban tárolandó. A tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/931/005	7 filmtabletta
EU/1/14/931/006	30 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ - OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Mekinist 0,5 mg filmtabletta

Mekinist 2 mg filmtabletta

trametinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Mekinist, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Mekinist szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Mekinist-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Mekinist-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Mekinist, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Mekinist egy trametinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Olyan melanoma nevű bőrrákfajta kezelésére alkalmazzák vagy önmagában, vagy egy dabrafenib nevű másik gyógyszerrel kombinációban, ami a szervezet más részeire is áttérjedt, és műtéttel nem lehet eltávolítani.

A Mekinist dabrafenibbel kombinálva a műtéti úton eltávolított melanoma kiújulásának megelőzésére is alkalmazható.

A Mekinist-et dabrafenibbel kombinálva a tüdőrák egy fajtájának, az úgynevezett nem kis Sejtes tüdőráknak a kezelésére is alkalmazzák.

Mindkét rákos daganatban van egy jellegzetes elváltozás (mutáció) a BRAF-nak nevezett génben, a V600-as pozícióban. Ez a génmutáció okozhatja a rákos daganat kialakulását. Az Ön gyógyszere olyan fehérjéket vesz célba, amelyek ebből, a mutációt szenvedett génből keletkeznek, és lassítja vagy megállítja a rákos daganat fejlődését.

2. Tudnivalók a Mekinist szedése előtt

A Mekinist csak olyan melanoma és nem kis Sejtes tüdőrák esetek kezelésére alkalmas, amelyeknél jelen van a BRAF-mutáció. Ezért a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa erre a mutációra irányuló vizsgálatokat fog végezni.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön Mekinist és dabrafenib kombinált kezelést kap, **olvassa el figyelmesen a dabrafenib betegtájékoztatóját, valamint ezt a betegtájékoztatót is.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ne szedje a Mekinist-et

- ha allergiás a trametinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ez fennáll az Ön esetében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosának tudnia kell, ha Önnek:

- **májbetegségei** vannak. Kezelőorvosa vérmintákat vehet, hogy ellenőrizze az Ön májműködését mialatt ezt a gyógyszert szedi.
- jelenleg vagy korábban **vesebetegsége** van, illetve volt;
- jelenleg vagy korábban **tüdőbetegsége vagy légzési problémája** van, illetve volt;
- ha szívbetegsége, pl. szívelégtelensége (ami légszomjat, fekvő testhelyzetben jelentkező légzési nehézséget, láb- vagy lábszárvizenyőt okozhat) vagy szívritmuszavara van. Kezelőorvosának ellenőriznie kell a szív működését a kezelés előtt és alatt.
- ha szempanaszai vannak, köztük a szem vénás keringésének elzáródása (retina vénaelzáródás) vagy vizenyő a szemben, amit a folyadékvezetés gátlása okozhat (korioretinopátia).

Mielőtt szedni kezdené a Mekinist és a dabrafenib kombinációját, kezelőorvosának tudnia kell, hogy Önnek:

- **volt-e valaha a melanomán vagy nem kissejtes tüdőrákon kívül egyéb típusú rosszindulatú daganata**, mert a Mekinist szedése során Önnél fokozódhat a nem bőreredetű rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ezek fennállhatnak az Ön esetében.

Kórállapotok, amelyekre figyelnie kell

Egyes Mekinist-et szedő betegeknél egyéb állapotok is kialakulhatnak, amelyek súlyosak lehetnek. Ismernie kell azokat a fontos tüneteket, amelyekre oda kell figyelnie.

Vérzés

A Mekinist vagy a Mekinist és dabrafenib kombinációja súlyos vérzést okozhat, egyebek között az agyban, az emésztőrendszerben (pl. gyomorban, végbélben vagy belekben), a tüdőben és más szervekben, amely halálos kimenetelű is lehet. A tünetek közé tartozik:

- fejfájás, szédülés és gyengeségérzet,
- véres vagy fekete színű széklet ürítése,
- véres vizelet ürítése,
- hasi fájdalom,
- vér felköhögése, vérhányás.

Értesítse kezelőorvosát a lehető leghamarabb, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Láz

A Mekinist vagy a Mekinist és dabrafenib kombináció szedése lázat okozhat, noha ennek nagyobb a valószínűsége, ha Ön a kombinált kezelést szedi (lásd a 4. pontot is). Egyes esetekben a láz mellett alacsony vérnyomás, szédülés és egyéb tünetek is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha 38 °C-nál magasabb lesz a testhőmérséklete, vagy ha úgy érzi, hogy hamarosan be fog lázasodni, miközben ezt a gyógyszert szedi.

Szívbetegség

A Mekinist szívpanaszokat okozhat, vagy súlyosbíthatja a már fennálló szívpanaszokat (lásd a „Szívbetegségek” részt a 4. pontban is) azoknál a betegeknél, akik a Mekinist-et dabrafenibbel kombinációban szedik.

Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha szívbetegségben szenved. Kezelőorvosa az Ön gyógyszeres kezelése előtt és során vizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzésére, hogy az Ön szíve megfelelően működik-e. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alábbiakat érzi: erős szívdobogás, nagyon gyors vagy rendszertelen szívverés, vagy ha szédülést, fáradtságot, ájulásszerű érzést, légszomjat vagy lábduzzanatot észlel. Szükség esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az Ön kezelését átmenetileg felfüggeszti vagy végleg leállítja.

Bőrelváltozások, amelyek új bőrrákot jelezhetnek

Kezelőorvosa megvizsgálja az Ön bőrét, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, majd a gyógyszer szedése alatt rendszeresen megismétli a vizsgálatokat. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha** elváltozásokat észlel a bőrén e gyógyszer szedése során vagy a kezelést követően (lásd a 4. pontot is).

Szempanaszok

Vizsgáltassa meg a szemét orvosával, mialatt ezt a gyógyszert szedi.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha szeme bevörösödik, irritációt, homályos látást, szemfájdalmat vagy egyéb látászavarokat észlel a kezelés során (lásd a 4. pontot is).

A Mekinist szempanaszokat okozhat, beleértve a vakságot is. A Mekinist szedése nem ajánlott, ha Önnek valaha vénás keringési zavar fordult elő a szemében (retinális vénás elzáródás). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alábbi szempanaszokat észleli a kezelés alatt: homályos látás, látásvesztés vagy egyéb látászavarok, színes pontok megjelenése a látómezőben vagy homályos udvar látása a tárgyak körül. Szükség esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg felfüggeszti vagy végleg leállítja az Ön kezelését.

Májpanaszok

A Mekinist vagy dabrafenibbel való kombinációja májpanaszokat okozhat, amelyek súlyos, esetleg halálos kimenetelű betegségek, pl. májgyulladás (hepatitisz) vagy májelégtelenségé alakulhatnak. Kezelőorvosa rendszeresen fogja ellenőrizni az Ön állapotát. Az alábbi jelek mutathatják azt, hogy mája nem működik megfelelően:

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- a bőr vagy a szemfehérjék besárgulása,
- sötét színű vizelet,
- bőrvizketés.

Értesítse kezelőorvosát a lehető leghamarabb, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Tüdőbetegség vagy légzési problémák

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen tüdőbetegsége vagy légzési problémája van, beleértve a légzési nehézséget, amelyet gyakran kísér száraz köhögés, légszomj vagy fáradtság. Kezelőorvosa a gyógyszeres kezelés megkezdése előtt ellenőriztetheti az Ön légzésfunkcióját.

Izomfájdalom

A Mekinist hatására lebomolhat az izomszövet (rhabdomiolízis). **Értesítse kezelőorvosát** a lehető leghamarabb, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- izomfájdalom,
- vesekárosodás következtében kialakuló sötét színű vizelet.

Szükség esetén kezelőorvosa dönthet a kezelés felfüggesztéséről vagy végleges leállításáról.

➔ **Olvassa el a „Lehetséges súlyos mellékhatások” részben található információkat a beteg tájékoztató 4. pontjában.**

A gyomor vagy a bél falának kilyukadása (perforáció)

A Mekinist vagy a Mekinist és dabrafenib kombinációjának szedése megnövelheti annak a kockázatát, hogy lyuk alakul ki a bélfalon. Amennyiben erős hasi fájdalma van, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát!

Súlyos bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókról számoltak be a Mekinist és dabrafenib kombinációját szedő betegeknél. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha bőrelváltozást észlel (az odafigyelést igénylő tüneteket lásd a 4. pontban).

Elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladásos betegség

Egy, elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladásos betegség (szarkoidózis). A szarkoidózis gyakori tünetei lehetnek a köhögés, légszomj, a nyirokcsomók duzzanata, látászavarok, láz, fáradtság, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint érzékeny csomók a bőrön. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben ezen tünetek bármelyike jelentkezik Önnél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A Mekinist, amennyiben dabrafenibbel együtt alkalmazzák, ritka esetekben olyan állapotot idézhet elő, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel (hemofagocitózis limfocitózis, HLH). A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkiütés, a nyirokcsomó-megnagyobbodás, a légzési problémák, a véraláfutások kialakulása iránti hajlam, a veseműködési zavar és a szívproblémák. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés.

Tumorlízis-szindróma

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő tüneteket tapasztalja, ezek ugyanis életet veszélyeztető állapotot jelezhetnek: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcsök, görcsrohamok, zavaros vizelet, az ürített vizelet mennyiségének csökkenése, valamint fáradtság. Ezeket a tüneteket az anyagcserét érintő szövődmények együttese válthatja ki, amelyek a daganatellenes kezelés során léphetnek fel az elpusztuló daganatos sejtek bomlástermékei miatt (ezt az állapotot tumorlízis-szindrómának, rövidítve TLS-nek nevezik) és a vesefunkció megváltozását idézhetik elő (lásd még 4. pont).

Gyermekek és serdülők

A Mekinist nem ajánlott gyermekek és serdülők számára, mivel a Mekinist hatásai nem ismertek a 18 év alatti betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Mekinist

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható gyógyszerekre is vonatkozik. Vezessen egy listát az Ön által szedett gyógyszerekről, hogy meg tudja azt mutatni kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha új gyógyszert kap.

Az étel és ital hatása a Mekinist-re

Fontos, hogy a Mekinist-et éhgyomorra vegye be, mert az étel befolyásolhatja a gyógyszer felszívódását az Ön szervezetébe (lásd a 3. pontot).

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Mekinist szedése nem ajánlott terhesség alatt.

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Mekinist árthat a magzatnak.
- Ha Ön fogamzóképes nő, megbízható fogamzásgátló módszert kell használnia, mialatt a Mekinist-et szedi, és még legalább 16 hétig azután, hogy abbahagyta a szedését.
- A hormont alkalmazó fogamzásgátló módszerek (pl. tabletták, injekciók vagy tapaszok) esetlegesen nem hatnak olyan jól, amíg Ön a Mekinist-et kombinált kezelésben szedi a dabrafenibbel. Önnek egy másik, hatásos fogamzásgátló módszert kell használnia, hogy ne essen teherbe, mialatt ezeknek a gyógyszereknek a kombinációját alkalmazza. Forduljon tanácsért kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha teherbe esik a Mekinist szedése során, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

A Mekinist szedése nem ajánlott szoptatás során

Nem ismert, hogy a Mekinist összetevői átjutnak-e az anyatejbe.

Ha Ön szoptat, illetve ha szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt ezt beszélje meg kezelőorvosával. A Mekinist szedése alatt nem ajánlott szoptatni. Ön és kezelőorvosa eldöntik, hogy a gyógyszert szedje, vagy szoptasson.

Termékenység férfiak és nők esetében

A Mekinist károsíthatja mind a nők, mind a férfiak termékenységét.

A Mekinist egyidejű alkalmazása dabrafenibbel: A dabrafenib véglegesen csökkentheti a férfiak nemzőképességét. Ezen felül a dabrafenibet szedő férfiaknál csökkent spermiumszám állhat fenn, és lehet, hogy a kezelés befejezését követően az ondósejtszámuk nem tér vissza a normális szintre.

A dabrafenib-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával a jövőbeli gyermekvállalási esélyek javításáról.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer termékenységre gyakorolt hatásáról, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Mekinist-nek lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Kerülje a vezetést vagy a gépek használatát, ha fáradtnak vagy gyengének érzi magát, ha Önnek látási panaszai vannak, vagy kevés az energiája.

Ezen hatások leírása más pontokban található (lásd a 2. és 4. pontokat). További útmutatásért olvassa el az ebben a beteg tájékoztatóban szereplő összes információt.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mindenről, amiben bizonytalan. Az Ön betegsége, tünetei és aktuális kezelése is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Mekinist nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Mekinist-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyit kell szedni?

A Mekinist szokásos adagja önmagában való vagy dabrafenibbel történő kombinált alkalmazás esetén naponta egyszer egy 2 mg-os tablettá. A dabrafenib ajánlott adagja, ha Mekinist-tel kombinációban szedik, naponta kétszer 150 mg.

Ha mellékhatások lépnek fel Önnél, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy csökkenti az adagot.

Ne szedjen több Mekinist-et, mint amennyit kezelőorvosa rendelt Önnek, mert ez fokozhatja a mellékhatások kockázatát.

Hogyan kell szedni?

A tablettákat egészben, egy teljes pohár vízzel nyelje le.

Szedje a Mekinist-et naponta egyszer, üres gyomorra (legalább 1 órával az étkezés előtt, vagy 2 órával utána). Ez azt jelenti, hogy:

- a Mekinist bevitelét követően Önnek legalább 1 órát kell várnia az étkezéssel.
- az étkezés után Önnek legalább 2 órát kell várnia a Mekinist beviteléig.

A Mekinist-et mindig a nap megközelítőleg azonos időszakában vegye be.

Ha az előírtnál több Mekinist-et vett be

Ha túl sok Mekinist tablettát vett be, forduljon tanácsért kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Mekinist csomagolását és ezt a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni a Mekinist-et

Ha a kihagyott adaggal kevesebb, mint 12 órát késik, vegye be a gyógyszert, amint eszébe jutott.

Ha a kihagyott adaggal több, mint 12 órát késik, hagyja ki azt az adagot, és vegye be a következőt a szokásos időpontban. Ezt követően folytassa tablettái szedését a szokásos időpontokban.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Mekinist szedését

Szedje a Mekinist-et addig, ameddig kezelőorvosa rendeli. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését mindaddig, amíg kezelőorvosa ezt nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan kell szedni a Mekinist-et dabrafenibbel kombinációban

- Pontosán kövesse kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatását a Mekinist dabrafenibbel való szedésével kapcsolatban. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba a Mekinist vagy a dabrafenib szedését, hacsak nem kezelőorvosa, gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mondja azt.
- A **Mekinist-et naponta egyszer**, míg a **dabrafenibet naponta kétszer** szedje. Jó döntés lehet felvennie azt a szokást, hogy mindkét gyógyszert azonos napszakokban vegye be. A Mekinist-et a dabrafenibnek **vagy** a reggeli, **vagy** az esti adagjával kell bevenni. A dabrafenib adagokat egymástól kb. 12 órás különbséggel kell szedni.
- Szedje a Mekinist-et és a dabrafenibet éhgyomorra, legalább egy órával a következő étkezés előtt vagy két órával az előző étkezés után. A gyógyszereket egészben vegye be, egy tele pohár vízzel.
- Ha kihagyja a Mekinist vagy a dabrafenib egy adagját, vegye be, amint csak eszébe jut. Azonban ne pótolja a kimaradt adagot, és vegye be a következőt a megszokott időpontban:
 - ha már kevesebb, mint 12 óra van hátra a Mekinist következő tervezett bevételéig, amelyet naponta egyszer kell szedni
 - ha már csak kevesebb, mint 6 óra van hátra a dabrafenib következő tervezett bevételéig, amelyet naponta kétszer kell szedni.
- Ha túl sok Mekinist-et vagy dabrafenibet vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Lehetőség szerint, vigye magával a Mekinist tablettákat vagy a dabrafenib kapszulákat. Amennyiben lehetséges, mutassa meg nekik a Mekinist és a dabrafenib csomagolását mindkét betegtájékoztatóval együtt.
- Ha mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa dönthet a Mekinist és a dabrafenib adagjának csökkentéséről. Szedje a Mekinist és a dabrafenib adagjait pontosan kezelőorvosa, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatása szerint.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások

Szívbetegségek

A Mekinist befolyásolhatja azt, hogy az Ön szíve mennyire megfelelően pumpálja a vért. Meglévő szívpanaszokkal rendelkező betegeknél ez nagyobb valószínűséggel fordul elő. A Mekinist szedése során Önnél ellenőrző vizsgálatokat végeznek bármilyen szívprobléma észlelése céljából. A szívproblémák tünetei és jelei közé az alábbiak tartoznak:

- erős szívdobogás, nagyon gyors, vagy rendszertelen szívverés,
- szédülés,
- fáradtság,
- ájulásszerű érzés,
- légszomj,
- lábduzzanat.

Minél előbb **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Önnél ezen tünetek bármelyike kialakul, akár először észleli, akár ha rosszabbodnak.

Magas vérnyomás

A Mekinist magas vérnyomást (hipertóniát) idézhet elő, vagy súlyosbíthatja a már meglévő magas vérnyomást. Kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ellenőriznie kell az Ön vérnyomását a Mekinist-kezelés alatt. Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy az Ön gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha Önnél magas vérnyomás alakul ki vagy fennálló magas vérnyomása romlik, illetve, ha erős fejfájása van, ájulásszerű érzése van vagy szédül.

Vérzéses panaszok

A Mekinist súlyos vérzéses panaszokat okozhat, különösen az Ön agyában vagy gyomrában. Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy az Ön gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha szokatlan vérzéses tünetek lépnek fel Önnél, beleértve a következőket:

- fejfájások, szédülés vagy gyengeségérzet,
- vér vagy véralvadék felköhögése,
- vérhányás, vagy „örölt kávészerű” hányadék,
- vörös vagy fekete színű széklet, amely szurokhoz hasonlít.

Szem- (látás-) panaszok

A Mekinist szempanaszokat okozhat. A Mekinist szedése nem ajánlott, ha Önnél valaha előfordult vénás keringési zavar a szemben (retinális vénás elzáródás). Kezelőorvosa szemészeti kivizsgálást javasolhat, mielőtt Ön elkezdi a Mekinist szedését, valamint a kezelés során. Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy hagyja abba a Mekinist szedését vagy forduljon szemész szakorvoshoz, ha Önnél többek között az alábbi, látással kapcsolatos jelek és tünetek alakulnak ki:

- látásvesztés,
- szemvörösség és irritáció,
- színes pontok megjelenése a látómezőben,
- homályos udvar látása a tárgyak körül,
- homályos látás.

Bőrelváltozások

Súlyos bőrreakciókról számoltak be a Mekinist és dabrafenib kombinációját szedő betegeknél (a gyakoriság nem ismert). Ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- középen hólyagos, kör vagy célkör alakú pirosas foltok a törzsön. A bőr hámlása. Fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemeken. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz vagy influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens–Johnson-szindróma).
- kiterjedt kiütés, láz és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

➔ **Hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.**

Száz Mekinist-et dabrafenibbel kombinációban szedő betegből legfeljebb 3-nál alakulhat ki egy másfajta bőrrák, amelyet *bőreredetű laphámsejtráknak* (cuSCC) neveznek. Másoknál a *bazálsejtes bőrrák* (BCC) nevű bőrrákfajta jelenhet meg. Általában ezek a bőrrákok helyi jellegűek maradnak, sebészeti úton eltávolíthatók, és a Mekinist-dabrafenib-kezelés megszakítás nélkül folytatható tovább.

Egyes betegek, akik a Mekinist-et dabrafenibbel kombinációban szedik, azt is észlelhetik, hogy új melanomák jelennek meg. Ezeket a melanomákat rendszerint sebészeti úton távolítják el, és a Mekinist-dabrafenib-kezelés megszakítás nélkül folytatható tovább.

Kezelőorvosa a dabrafenib-kezelés megkezdése előtt ellenőrzi az Ön bőrét, majd a dabrafenib szedése során ezt havonta megismétli, és a kezelés végét követő 6 hónap múlva szintén ellenőrző vizsgálatot végez. Erre azért van szükség, hogy észrevegyen bármilyen újonnan kialakult bőrrákot.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrzi az Ön fejét, nyakát, szájüregét, nyirokcsomóit, és képalkotó vizsgálattal (amelyet CT szkennelésnek neveznek) a mellkasát és hasát is. Vértvizsgálatai is lehetnek. Ezekre az ellenőrzésekre azért van szükség, hogy észlelhessen bármilyen egyéb rákfajtát, beleértve a laphámrákot is, amely szervezetén belül alakul ki. Kismencedei vizsgálat (nőknél), valamint végbélvizsgálatok végzése is ajánlott a kezelés előtt és végén.

A Mekinist önmagában való vagy dabrafenibbel történő kombinált alkalmazás esetén bőrkiütést, illetve akneszerű bőrkiütést okozhat. Kövesse kezelőorvosa utasításait a bőrkiütések megelőzésének elősegítését célzó teendőkre vonatkozóan. Minél előbb tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél e tünetek bármelyike kialakul, akár először, akár ha a rosszabbodásukat tapasztalja.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha súlyos bőrkiütése van az alábbi tünetek bármelyikével: bőrhólyagosodás, hólyagok vagy sebek a szájüregben, bőrhámlás, láz, az arc, a kezek vagy a talpak vörössége vagy duzzanata.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert amilyen gyorsan csak tudja, ha bármilyen bőrkiütés alakult ki Önnél, vagy ha olyan bőrkiütése van, amely rosszabbodik.

Izomfájdalom

A Mekinist az izomszövet lebomlását (rabdomiolízis) idézheti elő. Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek ha új tüneteket észlel, vagy a meglévők rosszabbodását észleli az alábbiak közül:

- izomfájdalom,
- sötét színű vizelet vesekárosodás miatt.

Tüdő- vagy légzési problémák

A Mekinist a tüdő gyulladást okozhatja (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség). Mondja el kezelőorvosának vagy az Ön gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a tüdőt vagy a légzést érintő új tüneteket vagy a meglévők rosszabbodását észleli, beleértve a következőket:

- légszomj,
- köhögés,
- kimerültség.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Ezek egy olyan állapot jelei lehetnek, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet – úgynevezett hisztiocitát és limfocitát – termel, ami különféle tüneteket okozhat (hemofagocitás limfohisztiocitózis), lásd 2. pont (előfordulási gyakoriság: ritka).

Tumorlízis-szindróma

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő tüneteket tapasztalja: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcsök, görcsrohamok, zavaros vizelet, az ürített vizelet mennyiségének csökkenése, valamint fáradtság. Ezek a jelek egy, a daganatos sejtek gyors szétesése miatt kialakuló állapot fennállását jelezhetik, amely bizonyos embereknél végzetes kimenetelű lehet (tumorlízis-szindróma, rövidítve: TLS), lásd 2. pont (előfordulási gyakoriság: nem ismert).

Lehetséges mellékhatások a csak Mekinist-et szedő betegeknél

A mellékhatások, melyeket a Mekinist önmagában történő alkalmazásakor tapasztalhat, a következők:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet):

- magas vérnyomás (hipertónia),
- vérzés a test különböző részein, amely enyhe vagy súlyos is lehet,
- köhögés,
- légszomj,
- hasmenés,
- hányinger, hányás,
- székrekedés,
- hasi fájdalom,
- szájszárazság,
- bőrkiütés, akneszerű bőrkiütés, az arc vörössége, száraz vagy viszkető bőr (lásd a 4. pontban fentebb a „Bőrelváltozások” részt is),
- szokatlan hajhullás vagy hajritkulás,
- energiahány vagy gyengeség-, illetve fáradtságérzet,
- a karok vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- láz (magas testhőmérséklet).

Nagyon gyakori mellékhatás, amit a vérvizsgálat mutat ki:

- májjal kapcsolatos kóros vérvizsgálati eredmények

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- szőrtüsző-gyulladás a bőrben,
- körömpanaszok, mint például a körömágy elváltozásai, körömfájdalmak, felhám-fertőzés és -duzzanat,
- bőrfertőzés (cellulitisz),
- gennyel teli hólyagokkal járó bőrkiütés (lásd a 4. pontban fentebb a „Bőrelváltozások” részt is),
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- kiszáradás (dehidráció; alacsony víz-, illetve folyadékszint a szervezetben),
- homályos látás,
- szem körüli duzzanat,
- látáspanaszok (lásd a 4. pontban fentebb a „Szem (látás)-panaszok” részt is),
- a szív pumpafunkciójában bekövetkező változások (bal kamra működészavar) (lásd a 4. pontban fentebb a „Szívbetegségek” részt is),
- a normál tartományba tartozónál alacsonyabb szívverésszám és/vagy a szívverésszám csökkenése,
- helyi szövetduzzanat,
- a tüdőszövet gyulladása (pneumonitisz vagy intersticiális tüdőbetegség),
- szájüregi sebek vagy fekélyek, nyálkahártya-gyulladás,
- bőrvörösség, berepedezett, illetve kicseresedett bőr,
- a kezek és lábak fájdalmas vörössége,
- az arc duzzanata,
- nyálkahártya-gyulladás,
- gyengeség,
- az idegeket érintő probléma, amely fájdalmat, érzékelésvesztést vagy a kézen és a lábfejen jelentkező bizsergést, és/vagy izomgyengeséget okozhat (perifériás neuropátia).

Gyakori mellékhatás, amit a vérvizsgálat mutat ki:

- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység), kóros kreatinin-foszfokináz mérési eredmény (egy főként a szívben, az agyban és a vázizmokban előforduló enzim).

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- duzzanat a szemben, amelyet folyadékcsírárgás okoz (korioretinopátia) (lásd a 4. pontban fentebb a „Szem- (látás)-panaszok” részt is),
- a szemfenék idegeinek duzzanata (papilla ödéma) (lásd a 4. pontban fentebb a „Szem- (látás)-panaszok” részt is),
- a fényérzékeny hártya (retina) leválása a szemfenéken a támasztó rétegekről (retina leválás) (lásd a 4. pontban fentebb a „Szem (látás)-panaszok” részt is),
- vénás keringési zavar a szemben (retinális vénás elzáródás) (lásd a 4. pontban fentebb a „Szem (látás)-panaszok” részt is),
- a szív csökkent hatékonyságú pumpaműködése, amely légszomjat, rendkívüli fáradtságot és a bokák- és lábak duzzanatát okozza (szívelégtelenség),
- a gyomor vagy a belek falának kilyukadása (perforáció),
- a belek gyulladása (kolitisz),
- izomszövet-pusztulás, amely izomfájdalmat és vesekárosodást okozhat (rhabdomiolízis).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- szabálytalan szívverés (pitvar-kamrai blokk).

Mellékhatások a Mekinist és a dabrafenib kombinált alkalmazása esetén

Ha Ön együtt szedi a Mekinist-et és a dabrafenibet, bármelyik fentebb felsorolt mellékhatás kialakulhat, bár gyakoriságuk változhat (növekedhet vagy csökkenhet).

Ezen felül Önnél a **dabrafenib** és a Mekinist egyidejű **szedése miatt** az alábbi listában szereplő **további mellékhatások is megjelenhetnek.**

Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen gyorsan csak lehet, ha Önnél e tünetek bármelyike kialakul, akár először, akár akkor, ha romlik.

Kérjük, olvassa el a dabrafenib beteg tájékoztatóját az Önnél e gyógyszer szedése következtében esetlegesen előforduló mellékhatások részleteiről.

A mellékhatások, amelyeket akkor észlelhet, ha a Mekinist-et a dabrafenibbel kombinációban szedi, az alábbiak:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 beteg közül több mint 1-nél jelentkezhet):

- az orrüreg és a garat gyulladása,
- csökkent étvágy,
- fejfájás,
- szédülés,
- magas vérnyomás (hipertónia),
- a szervezet különböző helyein jelentkező vérzés, ami enyhe vagy akár súlyos is lehet,
- köhögés,
- hasi fájdalom,
- székrekedés,
- hasmenés,
- hányinger, hányás,
- bőrkiütés, száraz bőr, viszketés, bőrpír,
- ízületi fájdalom, izomfájdalom, fájdalom a kezekben vagy a lábakban,
- izomgörcsök,
- energiahány, gyengeség,
- hidegrázás,
- a kezek vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- láz,
- influenzaszerű betegség.

Nagyon gyakori mellékhatás, amit a vérvizsgálat mutat ki:

- a májjal összefüggő kóros vérvizsgálati eredmények.

Gyakori mellékhatás (10 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- a vizeletelvezető rendszer fertőzése,
- bőrön kialakuló mellékhatások, pl. a bőr fertőzése (cellulitisz), a bőrben lévő szőrtüszők gyulladása, körömbetegségek, mint például a körömágy elváltozásai, körömfájdalom, a felhám fertőzése és duzzanata, gennyel telt hólyagokkal jelentkező bőrkütiés, bőreredetű laphámrák (a bőrrák egyik fajtája), papillóma (egy rendszerint ártalmatlan bőrdaganat), szemölcszerű kinövések, a bőr fokozott érzékenysége a napfénnel szemben (lásd a „Bőrelváltozások” című részt fentebb a 4. pontban),
- kiszáradás (a víz vagy a folyadékok alacsony szintje),
- homályos látás, látásproblémák, szemgyulladás (uveitisz),
- a szív kisebb hatékonysággal pumpálja a vért,
- alacsony vérnyomás (hipotónia),
- helyi szöveti duzzanat,
- légszomj,
- szájszárazság,
- szájüregi sebek vagy szájüregi fekélyek, a nyálkahártyák gyulladása,
- faggyúmirigy-gyulladásához hasonló problémák,
- a bőr külső rétegének megvastagodása (hiperkeratózis), megvastagodott, pikkelyesen hámló vagy kemény foltok (aktinikus keratózis), a bőr kicserépedése, berepedezése
- fokozott verejtékezés, éjszakai verejtékezés,
- szokatlan hajhullás és a hajsálak elvékonyodása,
- vörös, fájdalmas kezek és lábak,
- a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pannikulitisz),
- a nyálkahártya gyulladása,
- az arc vizenyője,
- az idegeket érintő probléma, amely fájdalmat, érzékelésvesztést vagy a kézen és a lábfejen jelentkező bizsergést, és/vagy izomgyengeséget okozhat (perifériás neuropátia).

Gyakori mellékhatás, amit a vérvizsgálat mutat ki:

- alacsony fehérvérsejtszám,
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), a vérlemezkék számának csökkenése (a véralvadást elősegítő alakos elemek), valamint a fehérvérsejtek egy bizonyos fajtája számának csökkenése (leukopénia),
- alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia) vagy alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia),
- a vércukorszint emelkedése,
- a kreatin-foszfokinázszint emelkedése (egy enzim, amely főként a szívben, az agyban és a vázizmokban található),
- a máj által termelt egyes enzimek vérszintjének emelkedése.

Nem gyakori mellékhatás (100 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- új bőrrák megjelenése (melanóma),
- nyeles fibrómák,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- szemet érintő elváltozások, köztük a szem duzzanata, amelyet folyadékszívargás okoz (korioretinopátia), a szemfenéken a fényérzékeny hártya (retina) leválása a tartórétegről (retinaleválás), valamint a szem körüli terület duzzanata,
- a normális tartományba esőnél alacsonyabb pulzusszám és/vagy a pulzusszám csökkenése,
- tüdőszövet gyulladása (pneumonitisz),
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- a belek gyulladása (vastagbélgyulladás),
- veseelégtelenség,
- vesegyulladás,
- egy, elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladásos betegség (szarkoidózis),
- szabálytalan szívverés (pitvar-kamrai blokk),
- lázzal járó, kiemelkedő, fájdalmas, vörös vagy sötétvöröses-lilás színű foltok vagy fekélyek a bőrön, amelyek főként a karon, a lábakon, az arcon és a nyakon jelentkeznek (akut lázas neutrofil dermatózis jelei).

Ritka mellékhatás (1000 beteg közül legfeljebb 1-nél jelentkezhet):

- gyomor- vagy bélfal-átfúródás (perforáció)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- a szívizom gyulladása (miokarditisz), amely légszomjat, lázat, szívdobogásérzést és mellkasi fájdalmat okozhat,
- gyulladt, pikkelyes bőr (exfoliatív dermatitisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Mekinist-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A nedvszívó anyagot tartalmazó tartályt tartsa jól lezárva (kis henger alakú tartály).

Felnyitás után a tartály 30 napon át tárolható 30 °C-ot meg nem haladó hőmérsékleten.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Mekinist?

- A készítmény hatóanyaga a trametinib. Filmtablettánként 0,5 mg illetve 2 mg trametinibnek megfelelő trametinib-dimetil-szulfoxidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: mannit (E421), mikrokristályos cellulóz (E460), hipromellóz (E464), kroszkarmellóz-nátrium (E468), magnézium-sztearát (E470b), nátrium-laurilszulfát és kolloid szilícium-dioxid (E551).
 - Tabletta bevonat: hipromellóz (E464), titán-dioxid (E171), polietilén-glikol, sárga vas-oxid (E172) (0,5 mg-os tableta), poliszorbát 80 (E433) és vörös vas-oxid (E172) (2 mg-os tableta).

Milyen a Mekinist külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Mekinist 0,5 mg filmtabletta sárga, módosított ovális, mindkét oldalán domború, mélynyomásos vállalati logóval az egyik, és „TT” jelzéssel a másik oldalán.

A Mekinist 2 mg filmtabletta rózsaszín, kerek, mindkét oldalán domború, mélynyomásos vállalati logóval az egyik, és „LL” jelzéssel a másik oldalán.

A filmtabletták nem átlátszó, fehér műanyag tartályban, csavaros műanyag kupakkal kerülnek forgalomba. A tartály 7 db, illetve 30 db tablettát tartalmaz.

A tartályban szilikagél nedvszívó anyag is található egy kis, henger alakú tartályban. A nedvszívót a tartály belsejében kell tartani és nem szabad megenni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Szlovénia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Németország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Italia

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.