

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film
Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsulfossido equivalente a 0,5 mg di trametinib

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsulfossido equivalente a 2 mg di trametinib

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, di colore giallo, di forma ovale modificata, biconvesse, di circa 5,0 x 9,0 mm, con impresso il logo aziendale su un lato e 'TT' sul lato opposto.

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore rosa, rotonde, biconvesse, di circa 7,6 mm, con impresso il logo aziendale su un lato e 'LL' sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma

Trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Trametinib in monoterapia non ha dimostrato attività clinica in pazienti che sono andati incontro a progressione con una precedente terapia con un inibitore di BRAF (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento adiuvante del melanoma

Trametinib in associazione con dabrafenib è indicato nel trattamento adiuvante di adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma in Stadio III positivo alla mutazione BRAF V600, dopo resezione completa.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (*Non small cell lung cancer*, NSCLC)

Trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600.

Carcinoma differenziato della tiroide (*Differentiated thyroid cancer*, DTC)

Trametinib in associazione con dabrafenib è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma differenziato della tiroide localmente avanzato o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600E, refrattario o non eleggibile allo iodio radioattivo (*radioactive iodine*, RAI) che sono progrediti durante o dopo una precedente terapia sistemica (per la selezione dei pazienti basata sui biomarcatori, vedere il paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con trametinib deve essere iniziato e supervisionato solo da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

Selezione del paziente

Prima di iniziare la terapia con trametinib, si deve accertare la presenza della mutazione BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un dispositivo medico-diagnostico in vitro (IVD) con marchio CE con il corrispondente scopo previsto. Se un IVD con il marchio CE non è disponibile, deve essere usato un test validato alternativo.

Posologia

Negli adulti la dose raccomandata di trametinib è di 2 mg una volta al giorno, indipendentemente dal peso corporeo.

Negli adolescenti (di età compresa tra 12 e < 18 anni) con melanoma, la dose raccomandata di trametinib è basata sul peso corporeo (vedere anche Tabella 1):

- 1 mg di trametinib una volta al giorno per un peso corporeo da 26 a 37 kg
- 1,5 mg di trametinib una volta al giorno per un peso corporeo da 38 a 50 kg
- 2 mg di trametinib una volta al giorno per un peso corporeo di 51 kg o più

La dose raccomandata di capsule di trametinib compresse rivestite con film per pazienti con peso corporeo inferiore a 26 kg non è stata stabilita.

Si prega di fare riferimento alle informazioni sul medicinale (RCP) del dabrafenib per informazioni sulla dose raccomandata di dabrafenib, quando utilizzato in combinazione con trametinib.

Durata del trattamento

Si raccomanda che i pazienti continuino il trattamento con trametinib fino a quando non ne traggano più beneficio o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile (vedere Tabella 2). Nel setting adiuvante del melanoma, i pazienti devono essere trattati per un periodo di 12 mesi a meno che non si verifichi una recidiva della malattia o una tossicità inaccettabile.

Dose dimenticata

Se una dose di trametinib viene dimenticata, deve essere assunta solo se mancano più di 12 ore alla dose successiva prevista.

Se una dose di dabrafenib viene dimenticata, quando trametinib viene somministrato in associazione a dabrafenib, la dose di dabrafenib deve essere assunta solo se mancano più di 6 ore alla dose successiva prevista.

Modifica della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la riduzione della dose, la sospensione del trattamento o l'interruzione del trattamento (vedere Tabelle 1 e 2).

Non sono raccomandate modifiche della dose per le reazioni avverse di carcinoma cutaneo a cellule squamose (*Cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) o nuovo melanoma primitivo (vedere RCP di dabrafenib per ulteriori dettagli).

Tabella 1 Livelli di riduzione di dose raccomandati

Livello della dose	Adulti	Adolescenti		
		Peso corporeo da 26 a 37 kg	Peso corporeo da 38 a 50 kg	Peso corporeo ≥ 51 kg
Dose di inizio raccomandata	2 mg una volta al giorno	1 mg una volta al giorno	1,5 mg una volta al giorno	2 mg una volta al giorno
Prima riduzione della dose	1,5 mg una volta al giorno	0,5 mg una volta al giorno	1 mg una volta al giorno	1,5 mg una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	1 mg una volta al giorno	NA	0,5 mg una volta al giorno	1 mg una volta al giorno
NA = Non applicabile Non è raccomandato un aggiustamento della dose di trametinib al di sotto di 1 mg una volta al giorno per adulti e adolescenti con un peso corporeo ≥ 51 kg.				

Tabella 2 Schema di modifica della dose in base al grado di qualsiasi reazione avversa (esclusa la piressia)

Grado (CTCAE)*	Modifiche della dose raccomandata di trametinib Usato in monoterapia o in associazione con dabrafenib
Grado 1 o Grado 2 (Tollerabile)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2 (Intollerabile) o Grado 3	Sospendere la terapia fino a tossicità di Grado da 0 a 1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
Grado 4	Interrompere la terapia permanentemente, o sospendere la terapia fino al Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
* L'intensità delle reazioni avverse cliniche è valutata secondo i Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTCAE)	

Quando le reazioni avverse individuali sono gestite in modo efficace, può essere preso in considerazione l'aumento della dose seguendo gli stessi intervalli di dose usati nella riduzione. La dose di trametinib non deve superare la dose iniziale raccomandata indicata in Tabella 1.

Piressia

Se la temperatura di un paziente è $\geq 38^{\circ}\text{C}$, la terapia deve essere sospesa (sia quando trametinib è usato in monoterapia, sia quando trametinib e dabrafenib sono usati in associazione). In caso di recidiva, la terapia può essere sospesa anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione e se necessario trattati come da pratica clinica locale (vedere paragrafo 4.4). Trametinib, o trametinib e dabrafenib se usati in associazione, devono

essere ripresi se il paziente non presenta sintomi da almeno 24 ore, o (1) allo stesso livello di dose o (2) con un livello di dose ridotto se la piresia è ricorrente e/o è stato accompagnata da altri sintomi severi tra cui disidratazione, ipotensione o insufficienza renale.

Se si manifesta tossicità correlata al trattamento quando trametinib viene usato in associazione con dabrafenib, entrambi i trattamenti devono essere poi contemporaneamente ridotti nella dose, sospesi o interrotti. Le eccezioni in cui sono necessarie modifiche della dose per uno solo dei due trattamenti vengono di seguito dettagliate per uveite, neoplasie maligne non cutanee positive per mutazione RAS (principalmente correlate al dabrafenib), riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), occlusione venosa retinica (OVR), distacco retinico dell'epitelio pigmentato (RPED) e malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite (principalmente correlate al trametinib).

Eccezioni alle modifiche della dose (quando è stata ridotta la dose di solo una delle due terapie) per specifiche reazioni avverse

Uveite

Non è necessaria alcuna modifica della dose in caso di uveite finché le terapie locali sono efficaci nel controllare l'infiammazione oculare. Se l'uveite non risponde alla terapia oculare locale, sospendere dabrafenib fino alla risoluzione dell'infiammazione oculare e quindi riprendere il trattamento con dabrafenib ridotto di un livello di dose. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne non cutanee positive per mutazione RAS

I benefici e i rischi devono essere considerati prima di continuare il trattamento con dabrafenib in pazienti con neoplasia maligna non cutanea che presenta mutazione RAS. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib.

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (left ventricular ejection fraction - LVEF)/disfunzione ventricolare sinistra

Trametinib deve essere sospeso nei pazienti che hanno una diminuzione assoluta, asintomatica > 10% nella LVEF in confronto al basale e la frazione di eiezione è al di sotto del limite inferiore della norma (LLN) (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesta alcuna modifica della dose di dabrafenib quando trametinib è assunto in associazione con dabrafenib. Se la LVEF recupera, il trattamento con trametinib può essere ripreso, ma la dose deve essere ridotta di un livello di dose con un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Trametinib deve essere interrotto definitivamente in pazienti con disfunzione cardiaca ventricolare sinistra di Grado 3 o 4 o riduzione clinicamente significativa della LVEF che non si risolve entro 4 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Occlusione venosa retinica (retinal vein occlusion - RVO) e distacco dell'epitelio pigmentato retinico (retinal pigment epithelial detachment - RPED)

Si raccomanda un rapido controllo oftalmologico qualora il paziente riporti nuovi disturbi visivi quali diminuita visione centrale, visione offuscata o perdita della vista in qualsiasi momento durante il trattamento con trametinib. Nei pazienti ai quali viene diagnosticata una RVO, il trattamento con trametinib, somministrato in monoterapia o in associazione con dabrafenib, deve essere interrotto definitivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di dabrafenib quando trametinib è assunto in associazione con dabrafenib. Se viene diagnosticato un RPED, seguire lo schema di modifica della dose di trametinib nella seguente Tabella 3 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 3 Modifiche della dose raccomandate di trametinib per RPED

RPED di Grado 1	Continuare il trattamento con un esame della retina mensile fino alla risoluzione. Se il RPED peggiora, seguire le istruzioni qui di seguito e sospendere trametinib fino a 3 settimane.
RPED di Grado 2-3	Sospendere trametinib fino a 3 settimane.
RPED di Grado 2-3 che migliora al Grado 0-1 entro 3 settimane	Riprendere trametinib ad una dose più bassa (ridotta di 0,5 mg) o interrompere trametinib nei pazienti in trattamento con trametinib 1 mg al giorno.
RPED di Grado 2-3 che non migliora almeno al Grado 1 entro 3 settimane	Interrompere definitivamente trametinib.

Malattia interstiziale polmonare (interstitial lung disease - ILD)/Polmonite

Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, compresi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Trametinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD o polmonite correlate al trattamento. Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando trametinib è assunto in associazione con dabrafenib per casi di malattia interstiziale polmonare (ILD) o polmonite.

*Popolazioni speciali**Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Non vi sono dati con trametinib nei pazienti con compromissione renale severa; pertanto la necessità potenziale di un aggiustamento della dose iniziale non può essere determinata. Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa quando somministrato in monoterapia o in associazione con dabrafenib.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. I dati disponibili da uno studio di farmacologia clinica indicano un impatto limitato della compromissione epatica da moderata a severa sull'esposizione a trametinib (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa quando somministrato in monoterapia o in associazione con dabrafenib.

Etnia

Ci sono dati limitati sulla sicurezza e sull'efficacia di trametinib nei pazienti non-caucasici. L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato differenze significative nella farmacocinetica di trametinib tra i pazienti asiatici e caucasici. Nei pazienti asiatici non è necessario nessun aggiustamento della dose di trametinib.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti di età > 65 anni. Aggiustamenti più frequenti della dose (vedere Tabelle 1 e 2 sopra) possono essere richiesti nei pazienti di età > 65 anni (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di trametinib compresse rivestite con film nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non sono state stabilite eccetto negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma. Non ci sono dati clinici disponibili. Gli studi condotti in animali giovani hanno mostrato eventi avversi di trametinib che non sono stati osservati negli animali adulti (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Trametinib deve essere assunto per via orale con un bicchiere pieno d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o schiacciate e devono essere prese senza cibo, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto.

Si raccomanda di assumere la dose di trametinib alla stessa ora ogni giorno. Quando trametinib e dabrafenib sono assunti in associazione, la dose singola giornaliera di trametinib deve essere presa alla stessa ora ogni giorno o con la dose del mattino o della sera di dabrafenib.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione di trametinib, il paziente non deve riprendere la dose ma deve prendere la dose successiva prevista.

Si prega fare riferimento al RCP di dabrafenib per informazioni sul modo di somministrazione quando assunto con trametinib.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando trametinib è somministrato in associazione con dabrafenib, il RCP di dabrafenib deve essere consultato prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulle avvertenze e le precauzioni associate al trattamento con dabrafenib, si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Test per la presenza della mutazione BRAF V600

L'efficacia e la sicurezza di trametinib non sono state stabilite nei pazienti con melanoma con test negativo per la presenza della mutazione BRAF V600.

Trametinib in monoterapia a confronto con un inibitore di BRAF

Trametinib in monoterapia non è stato confrontato con un inibitore di BRAF in uno studio clinico in pazienti con melanoma non resecabile o metastatico positivo per la mutazione BRAF V600. Sulla base dei confronti tra studi, i dati di sopravvivenza globale (*Overall Survival* - OS) e di sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival* - PFS) mostrano un'efficacia simile tra trametinib e gli inibitori di BRAF; tuttavia i tassi di risposta globale sono stati più bassi nei pazienti trattati con trametinib rispetto a quelli riportati nei pazienti trattati con inibitori di BRAF.

Trametinib in associazione con dabrafenib in pazienti con melanoma che sono andati incontro a progressione ad un inibitore di BRAF

Ci sono dati limitati sui pazienti che ricevevano l'associazione di trametinib con dabrafenib che sono andati incontro a progressione ad una precedente terapia con un inibitore di BRAF. Questi dati mostrano che l'efficacia dell'associazione sarà minore in tali pazienti (vedere paragrafo 5.1). Quindi in questa popolazione precedentemente trattata con un inibitore BRAF dovrebbero venir prese in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del trattamento con l'associazione. Non è stata ancora stabilita la sequenza dei trattamenti a seguito della progressione di malattia da terapia ad un inibitore di BRAF.

Nuove neoplasie maligne

Nuove neoplasie maligne, cutanee e non cutanee, possono verificarsi quando trametinib è utilizzato in associazione con dabrafenib.

Neoplasie maligne cutanee

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

Casi di cuSCC (compresi cheratoacantomi) sono stati riportati in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. I casi di cuSCC possono essere gestiti con escissione e non richiedono modifiche del trattamento. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Nuovo melanoma primitivo

Sono stati riportati casi di nuovo melanoma primitivo in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. I casi di nuovo melanoma primitivo possono essere gestiti con escissione e non richiedono modifiche del trattamento. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne non cutanee

Sulla base del meccanismo d'azione, dabrafenib può aumentare il rischio di neoplasie maligne non cutanee quando sono presenti mutazioni di RAS. Se trametinib è usato in associazione con dabrafenib, consultare il RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4). Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib per neoplasie maligne positive a mutazione RAS.

Emorragia

Eventi emorragici, tra cui eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali, si sono verificati in pazienti che assumevano trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Il potenziale di questi eventi nei pazienti con piastrine basse (< 75 000) non è stato stabilito poiché tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di terapia antiplastrinica o anticoagulante. In caso di emorragia, i pazienti devono essere trattati come clinicamente indicato.

Riduzione della LVEF/Disfunzione ventricolare sinistra

Con trametinib è stata riportata una riduzione della LVEF, quando usato in monoterapia o in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici il tempo mediano di insorgenza della prima occorrenza di disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e della riduzione della LVEF era compreso tra 2 e 5 mesi.

Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa. I pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca di Classe II, III o IV, secondo la New York Heart Association, sindrome coronarica acuta negli ultimi 6 mesi, aritmie incontrollate clinicamente significative, e ipertensione non controllata, sono stati esclusi dagli studi clinici. La sicurezza d'impiego in tale popolazione non è pertanto nota. La LVEF deve essere valutata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con trametinib, un mese dopo l'inizio della terapia e successivamente ad intervalli di circa 3 mesi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2 sulla modifica della dose).

Nei pazienti in trattamento con trametinib in associazione con dabrafenib, vi sono state segnalazioni occasionali di disfunzione ventricolare severa acuta causata da miocardite. È stato osservato un recupero completo con l'interruzione del trattamento. I medici devono fare attenzione alla possibilità di miocardite nei pazienti che manifestano segni o sintomi cardiaci nuovi o in peggioramento.

Piressia

La febbre è stata osservata in studi clinici con trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza e la severità della piressia sono aumentate con la terapia in associazione (vedere paragrafo 4.4 del RCP di dabrafenib). Nei pazienti a cui viene

somministrato trametinib in associazione con dabrafenib, la piressia può essere accompagnata da brividi severi, disidratazione e ipotensione che in alcuni casi possono portare a insufficienza renale acuta.

La terapia (con trametinib quando usato in monoterapia, o con trametinib e dabrafenib quando usati in associazione) deve essere sospesa se la temperatura del paziente è $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vedere paragrafo 5.1). In caso di recidiva, la terapia può essere sospesa anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione. La terapia può essere ripresa una volta che la febbre si è risolta. Se la febbre è associata con altri segni o sintomi severi, la terapia con dabrafenib deve essere ripresa con una dose ridotta una volta che la febbre si è risolta e come clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

Aumenti della pressione sanguigna sono stati riportati in associazione con trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib, nei pazienti con o senza ipertensione pre-esistente (vedere paragrafo 4.8). La pressione del sangue deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento con trametinib, con controllo dell'ipertensione mediante terapia standard come appropriato.

Malattia interstiziale polmonare (*Interstitial lung disease* - ILD)/Polmonite

In uno studio di Fase III, il 2,4% (5/211) dei pazienti trattati con trametinib in monoterapia ha sviluppato ILD o polmonite; tutti i cinque pazienti hanno richiesto ospedalizzazione. Il tempo mediano della prima comparsa di ILD o di polmonite è stato di 160 giorni (range: da 60 a 172 giorni). Negli studi MEK115306 e MEK116513 rispettivamente < 1% (2/209) e 1% (4/350) dei pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib ha sviluppato polmonite o malattia interstiziale polmonare (ILD) (vedere paragrafo 4.8).

Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, compresi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Trametinib deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD o polmonite correlate al trattamento (vedere paragrafo 4.2). Se trametinib viene usato in associazione con dabrafenib, la terapia con dabrafenib può in seguito essere continuata alla stessa dose.

Compromissione della vista

Disturbi associati ad alterazioni della vista inclusi RPED e RVO, possono verificarsi con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib. Sintomi quali visione offuscata, riduzione dell'acuità visiva ed altri fenomeni visivi sono stati riportati negli studi clinici con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sono state inoltre riportate uveiti ed iridocicliti in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib.

Trametinib non è raccomandato nei pazienti con anamnesi di RVO. La sicurezza di trametinib non è stata stabilita nei soggetti con fattori di predisposizione per RVO inclusi glaucoma non controllato o ipertensione oculare, ipertensione non controllata, diabete mellito non controllato, o anamnesi di sindrome da iperviscosità o ipercoagulabilità.

Se il paziente riporta nuovi disturbi della vista come diminuzione della visione centrale, visione offuscata o perdita della vista in qualsiasi momento durante la terapia con trametinib, si raccomanda un'immediata valutazione oculistica. Se viene diagnosticato un RPED, deve essere seguito lo schema di modifica della dose nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2); se viene diagnosticata uveite, si prega fare riferimento al paragrafo 4.4 del RCP di dabrafenib. Nei pazienti ai quali viene diagnosticata una RVO, il trattamento con trametinib deve essere definitivamente interrotto. Non è necessaria alcuna

modifica della dose di dabrafenib quando assunto in associazione con trametinib a seguito di diagnosi di RVO o RPED. Non è necessaria alcuna modifica della dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib a seguito di diagnosi di uveite.

Eruzione cutanea

Negli studi clinici è stato osservato eruzione cutanea in circa il 60% dei pazienti trattati con trametinib in monoterapia, e in circa il 27% dei pazienti trattati con trametinib usato in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di questi casi era di Grado 1 o 2 e non ha richiesto alcuna sospensione o riduzione della dose.

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata nei pazienti che assumono trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi i pazienti sono stati in grado di continuare trametinib. Nei casi più severi, si è resa necessaria l'ospedalizzazione, la sospensione o l'interruzione definitiva di trametinib o dell'associazione di trametinib e dabrafenib. Segni o sintomi di rabdomiolisi devono ricevere una valutazione clinica appropriata ed un trattamento come indicato.

Insufficienza renale

È stata identificata insufficienza renale in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib negli studi clinici. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Pancreatite

È stata riportata pancreatite nei pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib negli studi clinici. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Eventi epatici

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib sono state riportate reazioni avverse epatiche (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica dei pazienti in trattamento con trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib ogni quattro settimane per 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con trametinib. Il controllo epatico può essere continuato in seguito come clinicamente indicato.

Compromissione epatica

Poiché il metabolismo e la secrezione biliare sono le vie principali di eliminazione di trametinib, la somministrazione di trametinib deve essere considerata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Trombosi venosa profonda (TVP)/embolia polmonare (PE)

Possono verificarsi embolia polmonare o trombosi venosa profonda quando trametinib è utilizzato in monoterapia o in associazione con dabrafenib. Se i pazienti sviluppano sintomi correlabili ad embolia polmonare o trombosi venosa profonda come mancanza di fiato, dolore toracico, o gonfiore di braccia o gambe, devono immediatamente cercare assistenza medica. Interrompere permanentemente il trattamento con trametinib e dabrafenib in caso di embolia polmonare pericolosa per la vita.

Reazioni avverse cutanee severe

Durante il trattamento con la terapia di associazione di dabrafenib/trametinib, sono stati segnalati casi di reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la reazione da farmaco, con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono mettere a rischio la vita o essere

anche fatali. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di SCAR, la somministrazione di dabrafenib e trametinib deve essere interrotta.

Patologie gastrointestinali

In pazienti che assumevano trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati colite e perforazione gastrointestinale, inclusi esiti fatali. Il trattamento con trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per perforazione gastrointestinale, inclusa storia di diverticolite, metastasi al tratto gastrointestinale e l'uso concomitante di medicinali con un rischio riconosciuto di perforazione gastrointestinale.

Sarcoidosi

In pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib sono stati osservati casi di sarcoidosi, che ha colpito soprattutto la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi. Nella maggior parte dei casi, è stato mantenuto il trattamento con trametinib e dabrafenib. In caso di diagnosi di sarcoidosi, deve essere considerato un trattamento mirato. È importante non confondere la sarcoidosi con una progressione della malattia.

Linfoistocitosi emofagocitica

Nell'esperienza post-marketing, è stata osservata linfoistocitosi emofagocitica (HLH) in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. Si deve usare cautela quando trametinib viene somministrato in associazione con dabrafenib. In caso di conferma di HLH, deve essere interrotta la somministrazione di trametinib e dabrafenib e deve essere avviato il trattamento per la HLH.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

La comparsa di TLS, che può essere fatale, è stata associata all'uso di trametinib in associazione a dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio per la TLS comprendono un elevato carico tumorale, un'insufficienza renale cronica preesistente, oliguria, disidratazione, ipotensione e acidità urinaria. I pazienti con fattori di rischio per la TLS devono essere attentamente monitorati e deve essere considerata un'idratazione profilattica. La TLS deve essere trattata immediatamente come clinicamente indicato.

Potenziamento della tossicità da radiazioni

In pazienti trattati con radiazioni, prima, durante o successivamente al trattamento con trametinib in associazione con dabrafenib, sono stati osservati casi di reazioni da richiamo e di sensibilizzazione da radiazioni. La maggior parte dei casi erano di natura cutanea, ma alcuni casi hanno coinvolto altri siti incluso il midollo spinale (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Trametinib in associazione con dabrafenib deve essere usato con cautela quando somministrato in concomitanza o successivamente a radioterapia.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su trametinib

Poiché trametinib viene metabolizzato principalmente attraverso la deacetilazione mediata dagli enzimi idrolitici (ad es. carbossilesterasi), è improbabile che la sua farmacocinetica sia influenzata da altri trattamenti attraverso interazioni metaboliche (vedere paragrafo 5.2). Interazioni farmacologiche attraverso questi enzimi idrolitici non possono essere escluse e possono influenzare l'esposizione a trametinib.

Trametinib è un substrato *in vitro* del trasportatore di efflusso P-gp. Poiché non si può escludere che una forte inibizione del P-gp epatico possa determinare un aumento dei livelli di trametinib, si consiglia cautela nella somministrazione di trametinib con medicinali che sono forti inibitori del P-gp (ad es. verapamil, ciclosporina, ritonavir, chinidina, itraconazolo).

Effetti di trametinib su altri medicinali

Sulla base dei dati *in vitro* ed *in vivo*, è improbabile che trametinib influenzi la farmacocinetica di altri medicinali attraverso l'interazione con gli enzimi CYP o trasportatori (vedere paragrafo 5.2). Trametinib può determinare l'inibizione transitoria dei substrati di BCRP (ad esempio pitavastatina) nell'intestino, che può essere minimizzata con una dose sfalsata (2 ore di distanza) di questi trattamenti e trametinib.

Sulla base dei dati clinici, non è prevista alcuna perdita di efficacia dei contraccettivi ormonali quando somministrati insieme a trametinib in monoterapia (vedere paragrafo 5.2).

Associazione con dabrafenib

Quando trametinib è usato in associazione con dabrafenib vedere paragrafi 4.4 e 4.5 del RCP di dabrafenib per le interazioni.

Radioterapia

In pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib, è stato osservato un potenziamento della tossicità da radioterapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Effetti del cibo su trametinib

I pazienti devono assumere trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto a causa dell'effetto del cibo sull'assorbimento di trametinib (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Alle donne potenzialmente in età fertile si deve raccomandare di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con trametinib e per 16 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

L'uso di dabrafenib può rendere meno efficaci i contraccettivi ormonali e pertanto devono essere utilizzati metodi contraccettivi alternativi, come un metodo di barriera, quando trametinib è usato in associazione con dabrafenib. Fare riferimento al RCP di dabrafenib per ulteriori informazioni.

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su trametinib in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Trametinib non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Se trametinib viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza mentre sta assumendo trametinib, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se trametinib sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno, non si può escludere un rischio nell'allattare il bambino con latte materno. Trametinib non deve essere somministrato a madri che allattano al seno. Si deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere trametinib, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non esistono dati negli esseri umani per trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib. Negli animali non è stato condotto alcuno studio sulla fertilità, ma sono stati osservati effetti avversi negli organi riproduttivi femminili (vedere paragrafo 5.3). Trametinib può compromettere la fertilità negli esseri umani.

Per gli uomini che assumono trametinib in associazione con dabrafenib

Sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi negli animali ai quali è stato somministrato dabrafenib. I pazienti di sesso maschile che assumono trametinib in associazione con dabrafenib devono essere informati circa i rischi potenziali di spermatogenesi imperfetta, che può essere irreversibile. Fare riferimento al RCP di dabrafenib per ulteriori informazioni.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trametinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse devono essere tenuti presenti quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità di giudizio, motorie e cognitive. I pazienti devono essere informati della possibilità che stanchezza, capogiri o problemi agli occhi influenzino queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di trametinib in monoterapia è stata valutata nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza, di 329 pazienti con melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 trattati con trametinib 2 mg una volta al giorno negli studi MEK114267, MEK113583 e MEK111054. Di questi pazienti, 211 sono stati trattati con trametinib per il melanoma con mutazione BRAF V600 nello studio di fase III randomizzato in aperto MEK 114267 (METRIC) (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 20\%$) per trametinib sono state eruzione cutanea, diarrea, stanchezza, edema periferico, nausea e dermatite acneiforme.

La sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib è stata valutata nella popolazione complessiva ovvero 1 188 pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600, melanoma in stadio III positivo alla mutazione BRAF V600 dopo resezione completa (trattamento adiuvante), NSCLC in stadio avanzato e DTC in stadio avanzato positivi alla mutazione BRAF V600 trattati con trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno. La durata media del trattamento è stata di 16 mesi (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 20\%$) per trametinib in associazione con dabrafenib sono state piressia, stanchezza, nausea, eruzione cutanea, brividi, diarrea, cefalea, artralgia, vomito, tosse, emorragia e edema periferico.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a trametinib, segnalate nell'ambito degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing, sono riportate nelle tabelle sottostanti per trametinib in monoterapia (Tabella 4) e trametinib in associazione con dabrafenib (Tabella 5).

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune $\geq 1/1\,000, < 1/100$

Raro $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$

Molto raro $< 1/10\,000$

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le categorie sono state assegnate sulla base delle frequenze assolute dai dati provenienti dagli studi clinici. All'interno di ogni categoria di frequenza, gli eventi avversi sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse di trametinib in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Follicolite
		Paronichia
		Cellulite
		Esantema pustoloso
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Neuropatia periferica (compresa neuropatia sensoriale e motoria)
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
		Edema periorbitale
		Compromissione della vista
	Non comune	Corioretinopatia
		Papilledema
		Distacco della retina
		Occlusione venosa retinica
Patologie cardiache	Comune	Disfunzione ventricolare sinistra
		Riduzione della frazione di eiezione
		Bradycardia
	Non comune	Insufficienza cardiaca
	Non nota	Blocco atrioventricolare ^b
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione
	Comune	Emorragia ^c
		Linfoedema

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
		Dispnea
	Comune	Polmonite
	Non comune	Malattia interstiziale polmonare
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
		Nausea
		Vomito
		Stipsi
		Dolore addominale
		Bocca secca
	Comune	Stomatite
	Non comune	Perforazione gastrointestinale
Colite		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
		Dermatite acneiforme
		Cute secca
		Prurito
		Alopecia
	Comune	Eritema
		Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare
		Fissurazioni della cute
		Pelle screpolata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Rabdomiolisi
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
		Edema periferico
		Piressia
	Comune	Edema facciale
		Infiammazione delle mucose
		Astenia
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell’aspartato aminotransferasi
	Comune	Aumento dell’alanina aminotransferasi
		Aumento della fosfatasi alcalina ematica
		Aumento della creatina fosfochinasi ematica
^a Può presentarsi con sintomi come febbre, eruzione cutanea, aumento dei valori delle transaminasi epatiche, e disturbi visivi.		
^b Compreso blocco atrioventricolare completo.		
^c Gli eventi includono ma non sono limitati a: epistassi, ematochezia, sanguinamento gengivale, ematuria, emorragia rettale, emorroidale, gastrica, vaginale, congiuntivale, intracranica e post intervento.		

Tabella 5 Reazioni avverse di trametinib in associazione con dabrafenib

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
		Infezione del tratto urinario
	Comune	Cellulite
		Follicolite
		Paronichia
Eruzione pustolare		
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	Comune	Carcinoma cutaneo a cellule squamose ^a
		Papilloma ^b
		Keratosi seborroica
	Non comune	Nuovo melanoma primitivo ^c
Acrochordon (fibromi penduli)		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia
		Anemia
	Comune	Trombocitopenia
Leucopenia		
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ^d
		Sarcoidosi
	Raro	Linfoistiocitosi emofagocitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito
	Comune	Disidratazione
		Iponatremia
		Ipofosfatemia
		Iperglicemia
Non nota	Sindrome da lisi tumorale	
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
		Capogiri
	Comune	Neuropatia periferica (compresa neuropatia sensoriale e motoria)
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
		Compromissione della vista
		Uveite
	Non comune	Corioretinopatia
		Distacco della retina
Edema periorbitale		
Patologie cardiache	Comune	Riduzione della frazione di eiezione
		Bradicardia
	Non comune	Insufficienza cardiaca
		Disfunzione ventricolare sinistra
Non nota	Blocco atrioventricolare ^e	
Patologie vascolari	Molto comune	Miocardite
		Ipertensione
	Comune	Emorragia ^f
		Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Linfoedema
		Tosse
	Comune	Polmonite
		Dispnea
Raro	Malattia polmonare interstiziale	

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale ^g
		Stipsi
		Diarrea
		Nausea
		Vomito
	Comune	Bocca secca
		Stomatite
	Non comune	Perforazione gastrointestinale
		Pancreatite
		Colite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Cute secca
		Prurito
		Eruzione cutanea
		Eritema
		Dermatite acneiforme
	Comune	Dermatite esfoliativa generalizzata ^h
		Cheratosi attinica
		Sudorazioni notturne
		Ipercheratosi
		Alopecia
		Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare
		Lesioni della cute
		Iperidrosi
		Pannicolite
		Fissurazioni della cute
		Fotosensibilità
	Non comune	Dermatosi neutrofila febbrile acuta
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson
		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici
		Reazioni cutanee associate a tatuaggi
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia
		Mialgia
		Dolore alle estremità
		Spasmi muscolari ⁱ
	Non comune	Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie	Comune	Insufficienza renale, danno renale acuto
	Raro	Nefrite
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
		Brividi
		Astenia
		Edema periferico
		Piressia
		Aumento di peso (aumento di peso anomalo) ^j
		Malattia simil-influenzale
	Comune	Infiammazione delle mucose
		Edema facciale

Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi
		Aumento dell'aspartato aminotransferasi
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica
		Aumento della gamma glutamiltransferasi
		Aumento della creatinfosfochinasi ematica
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Comune	Potenziamento della tossicità da radiazioni
^a Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC): SCC, SCC della pelle, SCC <i>in situ</i> (malattia di Bowen) e cheratoacantoma ^b Papilloma, papilloma della cute ^c Melanoma maligno e melanoma a diffusione superficiale in Stadio non specificato ^d Include ipersensibilità al farmaco ^e Compreso blocco atrioventricolare completo ^f Emorragia da vari siti, incluse emorragia intracranica e emorragia fatale ^g Include dolore addominale superiore e dolore addominale inferiore ^h Include esfoliazione cutanea ⁱ Spasmi muscolari, rigidità muscolo scheletrica ^j Aumento di peso (aumento di peso anormale) è stato riportato solo nella popolazione pediatrica.		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nuove neoplasie maligne

Nuove neoplasie maligne, cutanee e non cutanee, possono verificarsi quando trametinib è usato in associazione con dabrafenib. Si prega fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Emorragia

Eventi emorragici, inclusi eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali si sono verificati in pazienti che assumevano trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib. La maggior parte degli episodi di sanguinamento è stata lieve. Emorragie intracraniche fatali si sono verificate nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza per trametinib in associazione con dabrafenib in < 1% dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa del primo episodio di eventi emorragici per l'associazione di trametinib e dabrafenib è stato di 94 giorni negli studi di fase III sul melanoma e 75 giorni nello studio NSCLC per i pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia antitumorale.

Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di terapia antiplastrinica o anticoagulante. In caso di emorragie, trattare come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione della LVEF/Disfunzione ventricolare sinistra

Trametinib è stato riportato ridurre la LVEF quando utilizzato in monoterapia o in associazione con dabrafenib. Negli studi clinici, il tempo mediano della prima occorrenza di disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e della riduzione del LVEF era compreso tra 2 e 5 mesi. Nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib, è stata riportata riduzione della LVEF nel 8% dei pazienti, nella maggior parte dei casi asintomatica e reversibile. Pazienti con LVEF inferiore al limite inferiore della norma istituzionale non sono stati inclusi negli studi clinici con trametinib. Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che possono compromettere la funzione ventricolare sinistra (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Piressia

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib è stata riportata piressia; tuttavia, l'incidenza e la severità della piressia sono aumentate con la terapia di associazione. Si prega di fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.8 del RCP di dabrafenib.

Eventi epatici

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib sono state riportate reazioni avverse epatiche. Tra le reazioni avverse epatiche, i più comuni sono stati l'aumento di ALT e AST e la maggior parte dei casi erano di Grado 1 o 2. Per trametinib in monoterapia, oltre il 90% di questi eventi epatici si è verificato entro i primi 6 mesi di trattamento. Eventi epatici sono stati rilevati in studi clinici con il monitoraggio ogni quattro settimane. Si raccomanda che nei pazienti in trattamento con trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib la funzionalità epatica venga monitorata ogni quattro settimane per 6 mesi. Il monitoraggio epatico può essere continuato successivamente come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione

Aumenti della pressione sanguigna sono stati riportati con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib, nei pazienti con o senza ipertensione pre-esistente. La pressione del sangue deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento, con controllo dell'ipertensione mediante terapia standard come appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Malattia interstiziale polmonare (ILD)/Polmonite

Pazienti trattati con trametinib o in associazione con dabrafenib possono sviluppare ILD o polmonite. Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, inclusi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Per i pazienti ai quali è stata diagnosticata ILD o polmonite, correlate al trattamento, trametinib deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione della vista

Disturbi associati ad alterazioni della vista, inclusi RPED e RVO, sono stati osservati con trametinib. Sintomi quali visione offuscata, riduzione dell'acuità visiva ed altri disturbi della vista sono stati riportati negli studi clinici con trametinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Eruzione cutanea

È stata osservata eruzione cutanea in circa il 60% dei pazienti quando trametinib è stato somministrato in monoterapia ed in circa il 27% dei pazienti negli studi clinici di trametinib e dabrafenib in associazione nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza. La maggior parte di questi casi è stata di Grado 1 o 2 e non ha richiesto alcuna sospensione o riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata nei pazienti che assumono trametinib da solo o in associazione con dabrafenib. Segni o sintomi di rabdomiolisi devono ricevere un'appropriata valutazione clinica e un trattamento come indicato (vedere paragrafo 4.4).

Pancreatite

È stata riportata pancreatite con dabrafenib in associazione con trametinib. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Insufficienza renale

È stata riportata insufficienza renale con dabrafenib in associazione con trametinib. Si prega fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Popolazione pediatrica

La sicurezza delle compresse rivestite con film di trametinib non è stata valutata in studi clinici prospettici su pazienti adolescenti con melanoma. In uno studio retrospettivo italiano pubblicato su 6 partecipanti pediatrici con melanoma avanzato positivo alla mutazione BRAF V600 trattati con trametinib in associazione con dabrafenib (vedi paragrafo 5.1), gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati febbre e aumento della creatina fosfochinasi. Due pazienti adolescenti hanno manifestato una diminuzione asintomatica di oltre il 10% della LVEF, che si è risolta dopo una sospensione temporanea di trametinib, e entrambi i pazienti hanno ripreso trametinib a dose ridotta senza ulteriori tossicità cardiache.

In studi clinici su altre indicazioni, il profilo di sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib nei pazienti pediatrici era sostanzialmente coerente con il profilo di sicurezza precedentemente stabilito nei pazienti adulti. L'aumento di peso (aumento di peso anormale) è stato segnalato solo nella popolazione pediatrica. È stato riportato come reazione avversa nel 15% dei pazienti adolescenti, compresi casi di Grado 3 nel 4% dei pazienti.

Altre popolazioni speciali

Anziani

Nello studio di fase III con trametinib nei pazienti con melanoma non resecabile o metastatico (n = 211), 49 pazienti (23%) avevano un'età ≥ 65 anni, e 9 pazienti (4%) avevano un'età ≥ 75 anni. La percentuale di soggetti che sono andati incontro a reazioni avverse e a reazioni avverse gravi (è risultata simile nei soggetti di età < 65 anni e in quelli di età ≥ 65 anni. I pazienti di età ≥ 65 anni hanno avuto maggiore probabilità di andare incontro a reazioni avverse che hanno portato all'interruzione definitiva del medicinale, alla riduzione della dose e alla sospensione della dose rispetto a quelli di età < 65 anni.

Nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib (n = 1 188), il 27% dei pazienti aveva un'età ≥ 65 anni e il 6% aveva un'età ≥ 75 anni. La percentuale di pazienti che ha manifestato reazioni avverse è risultata simile nei soggetti di età < 65 anni e in quelli di età ≥ 65 anni in tutti gli studi. I pazienti di età ≥ 65 anni hanno avuto maggiore probabilità di manifestare reazioni avverse gravi e reazioni avverse che hanno portato all'interruzione permanente del medicinale, alla riduzione della dose ed alla sospensione del trattamento rispetto a quelli di età < 65 anni.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Trametinib in associazione con dabrafenib in pazienti con metastasi cerebrali

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di trametinib e dabrafenib sono state valutate in uno studio di fase II a più coorti, in aperto, in pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 con metastasi cerebrali. Il profilo di sicurezza osservato in questi pazienti sembra essere coerente con il profilo di sicurezza integrato dell'associazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia è stato riportato un caso accidentale di sovradosaggio; una singola dose di 4 mg. Nessun evento avverso è stato riportato a seguito di questo evento di sovradosaggio di trametinib. In studi clinici con l'associazione di trametinib e dabrafenib, 11 pazienti hanno riportato sovradosaggio da trametinib (4 mg); non sono stati riportati eventi avversi gravi. Non vi è uno specifico trattamento per il sovradosaggio. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con una terapia di supporto con un appropriato monitoraggio secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi, inibitori della proteina chinasi mitogeno attivata (MEK), codice ATC: L01EE01

Meccanismo d'azione

Trametinib è un inibitore allosterico, reversibile, altamente selettivo dell'attivazione e dell'attività chinasi della chinasi 1 regolata dal segnale extracellulare attivata da mitogeno (MEK1) e di MEK2. Le proteine MEK sono componenti della via delle chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK). Nel melanoma ed in altri tumori questa via è spesso attivata da forme mutate di BRAF che attivano MEK. Trametinib inibisce l'attivazione di MEK tramite la proteina BRAF e inibisce l'attività kinasica di MEK. Trametinib inibisce la crescita delle linee cellulari di melanoma con mutazione BRAF V600 e dimostra un effetto antitumorale nei modelli animali di melanoma con mutazione BRAF V600.

Associazione con dabrafenib

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi. Mutazioni oncogeniche di BRAF portano all'attivazione costitutiva della via RAS/RAF/MEK/ERK. Pertanto, trametinib e dabrafenib inibiscono due chinasi in questa via, MEK e RAF, e quindi l'associazione fornisce inibizione simultanea della via. L'associazione di trametinib e dabrafenib ha mostrato attività anti-tumorale nelle linee cellulari *in vitro* di melanomi positivi alla mutazione BRAF V600 e ritarda la comparsa di resistenza *in vivo* in xenotrapianti di melanomi positivi alla mutazione BRAF V600.

Determinazione dello stato della mutazione BRAF

Prima di assumere trametinib o l'associazione con dabrafenib, i pazienti devono aver avuto confermato da un test validato lo stato tumorale positivo per la mutazione BRAF V600.

Negli studi clinici nel melanoma, il test centrale per la mutazione BRAF V600 è stato condotto sui più recenti campioni di tessuto tumorale disponibili. Il tumore primitivo o il tumore da una sede metastatica è stato testato con un saggio validato mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) sviluppato da Response Genetics Inc. Il saggio è stato disegnato in modo specifico per differenziare la mutazione V600E e la mutazione V600K. Solo pazienti con tumori positivi per la mutazione BRAF V600E o V600K erano eleggibili per la partecipazione allo studio.

Successivamente, tutti i campioni dei pazienti sono stati ri-testati utilizzando il test validato bioMerieux (bMx) THxID BRAF che ha un marchio CE. Il test bMx THxID BRAF è una PCR allele-specifica condotto su DNA estratto da tessuto tumorale FFPE. Il test è stato disegnato per rilevare le mutazioni BRAF V600E e V600K con alta sensibilità (sequenza V600E e V600K fino al 5% in un background di sequenza *wild-type* usando DNA estratto da tessuto FFPE). Studi non clinici e clinici con analisi retrospettiva di sequenziamento bidirezionale Sanger hanno mostrato che il test rileva anche le mutazioni meno comuni BRAF V600D e V600E/K601E con minore sensibilità. La specificità del test è stata del 94% nei campioni degli studi non clinici e clinici (n = 876) che avevano mutazione positiva al test THxID BRAF e successivamente erano stati sequenziati utilizzando il metodo di riferimento.

Effetti farmacodinamici

Trametinib ha soppresso i livelli di ERK fosforilata nelle linee cellulari tumorali di melanoma con mutazione BRAF e nei modelli di xenotrapianto di melanoma.

Nei pazienti con melanoma positivo per le mutazioni BRAF e NRAS, la somministrazione di trametinib è risultata in cambiamenti dose dipendenti nei biomarcatori tumorali inclusa l'inibizione di ERK fosforilata, l'inibizione di Ki67 (un marker di proliferazione cellulare) e aumenti di p27 (un marker di apoptosi). La media delle concentrazioni di trametinib osservata dopo somministrazione di una dose ripetuta di 2 mg una volta al giorno supera la concentrazione target preclinica nel corso dell'intervallo di dose delle 24 ore, fornendo così un'inibizione prolungata della via MEK.

Efficacia e sicurezza clinica

Melanoma non resecabile o metastatico

Negli studi clinici, sono stati studiati solo pazienti con melanoma cutaneo. L'efficacia nei pazienti con melanoma oculare o delle mucose non è stata valutata.

- Trametinib in associazione con dabrafenib

Pazienti naïve al trattamento

L'efficacia e la sicurezza della dose raccomandata di trametinib (2 mg una volta al giorno) in associazione con dabrafenib (150 mg due volte al giorno) per il trattamento di pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico con una mutazione BRAF V600 sono state valutate in due studi di fase III e uno studio di supporto di fase I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco che confronta l'associazione di dabrafenib e trametinib con dabrafenib e placebo nella terapia di prima linea per i soggetti con melanoma cutaneo non resecabile (Stadio IIIC) o metastatico (Stadio IV) positivo alla mutazione BRAF V600E/K. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS),

con un endpoint secondario chiave di sopravvivenza globale (OS). I soggetti sono stati stratificati per livelli di lattato deidrogenasi (LDH) (> il limite superiore del valore normale (ULN) versus $\leq$ ULN) e mutazione BRAF (V600E versus V600K).

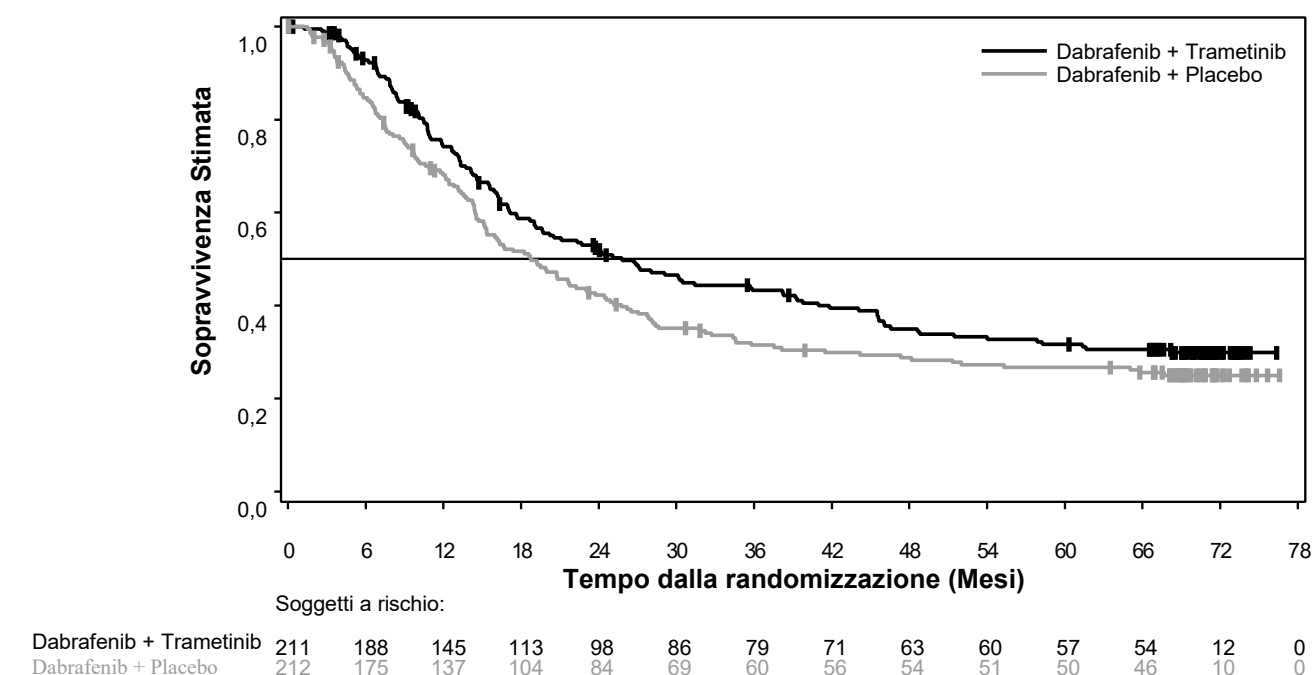
Un totale di 423 soggetti è stato randomizzato in rapporto 1: 1 all'associazione (N = 211) o a dabrafenib (N = 212). La maggioranza dei soggetti era caucasica (> 99%) e di sesso maschile (53%), con un'età mediana di 56 anni (il 28% era di età $\geq$ 65 anni). La maggior parte dei soggetti presentava una malattia allo stadio IVM1c (67%). La maggior parte dei soggetti aveva LDH $\leq$ ULN (65%), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status pari a 0 (72%), e malattia viscerale (73%) al basale. La maggioranza dei soggetti aveva una mutazione BRAF V600E (85%). I soggetti con metastasi cerebrali non sono stati inclusi nello studio.

L'OS mediana e i tassi di sopravvivenza stimati a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni sono presentati nella Tabella 6. Da un'analisi della OS a 5 anni, l'OS mediana nel braccio di associazione era di circa 7 mesi più lunga rispetto a quella di dabrafenib in monoterapia (25,8 mesi contro 18,7 mesi) con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 32% per l'associazione rispetto al 27% al dabrafenib in monoterapia (Tabella 6, Figura 1). La curva di Kaplan-Meier per l'OS risulta stabilizzarsi dai 3 ai 5 anni (vedere la Figura 1). Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è 40% (IC al 95%: 31,2; 48,4) nel braccio di associazione rispetto al 33% (IC al 95%: 25,0; 41,0) del braccio di dabrafenib in monoterapia per i pazienti con valori di lattato deidrogenasi al basale nei limiti di norma, e 16% (IC al 95%: 8,4; 26,0) nel braccio di associazione rispetto al 14% (IC al 95%: 6,8; 23,1) del braccio con dabrafenib in monoterapia per pazienti con valori elevati di lattato deidrogenasi al basale.

Tabella 6 Risultati di sopravvivenza globale per lo Studio MEK115306 (COMBI-d)

	Analisi di OS (data cut-off: 12-Gen-2015)		Analisi di OS a 5 anni (data cut-off: 10-Dic-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
Numero di pazienti				
Decesso (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Stime di OS (mesi)				
Mediana (IC al 95%)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-value	0,011		NA	
Sopravvivenza globale stimata, % (IC al 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
A 1 anno	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
A 2 anni	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
A 3 anni	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
A 4 anni	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
A 5 anni	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Non raggiunto, NA = Non applicabile				

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza globale per lo studio MEK115306 (popolazione ITT)



Si mantengono nei 5 anni miglioramenti dell'endpoint primario di PFS per il braccio di associazione rispetto a dabrafenib in monoterapia. Si sono inoltre osservati aumenti del tasso risposta globale (ORR) e una durata della risposta (DoR) superiore nel braccio di associazione rispetto al dabrafenib in monoterapia (Tabella 7).

Tabella 7 Risultati di efficacia per lo studio MEK115306 (COMBI-d)

	Analisi primaria (data cut-off: 26-Ago-2013)		Analisi aggiornata (data cut-off: 12-Gen-2015)		Analisi a 5 anni (data cut-off: 10-Dic-2018)	
Endpoint	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						
Progressione della malattia o morte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
PFS mediano (mesi) (IC al 95%)	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)
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P value	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (IC al 95%)	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)
Differenza ORR (IC al 95%)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P value	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c mediana (mesi) (IC al 95%)	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 – Sopravvivenza libera da progressione (valutata dallo sperimentatore) b – Tasso di risposta globale = risposta completa + risposta parziale c – Durata della risposta d – Al momento della data cut off la maggior parte (≥ 59%) delle risposte valutate dallo sperimentatore erano ancora in corso e – Differenza del tasso di risposta globale calcolata in base all'ORR risultante non arrotondato f – L'analisi aggiornata non è stata pre-pianificata e il valore p non è stato adattato per test multipli NR = Non raggiunto NA = Non applicabile						

MEK116513 (COMBI-v):

Lo studio MEK116513 era uno studio a 2 bracci, randomizzato, in aperto, di fase III che ha confrontato la terapia di associazione di dabrafenib e trametinib con vemurafenib in monoterapia per melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600. L'endpoint primario dello studio era la OS, con un endpoint secondario chiave di PFS. I soggetti sono stati stratificati per il livello di lattato deidrogenasi (LDH) (> il limite superiore della norma (ULN) versus ≤ ULN) e per la mutazione BRAF (V600E versus V600K).

Un totale di 704 soggetti è stato randomizzato 1:1 o all'associazione o a vemurafenib. La maggior parte dei soggetti era caucasica (> 96%) e di sesso maschile (55%), con un'età mediana di 55 anni (il 24% era di età ≥ 65 anni). La maggior parte dei soggetti presentava la malattia allo Stadio IV M1c (61% nel complesso). La maggior parte dei soggetti aveva LDH ≤ ULN (67%), ECOG performance status pari a 0 (70%), e malattia viscerale (78%) al basale. Nel complesso, il 54% dei soggetti aveva < 3 siti di malattia al basale. La maggior parte dei soggetti aveva melanoma positivo alla mutazione BRAF V600E (89%). I soggetti con metastasi cerebrali non sono stati inclusi nello studio.

L'OS mediana e i tassi di sopravvivenza stimati a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni sono presentati nella Tabella 8. Dall'analisi di OS a 5 anni, l'OS mediana per il braccio in associazione è di circa 8 mesi più lunga rispetto all'OS mediana per vemurafenib in monoterapia (26,0 mesi contro 17,8 mesi) con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 36% per l'associazione rispetto al 23% per vemurafenib in monoterapia (Tabella 8, Figura 2). La curva di Kaplan-Meier per l'OS risulta stabilizzarsi dai 3 ai 5 anni (vedere la Figura 2). Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è 46% (IC al

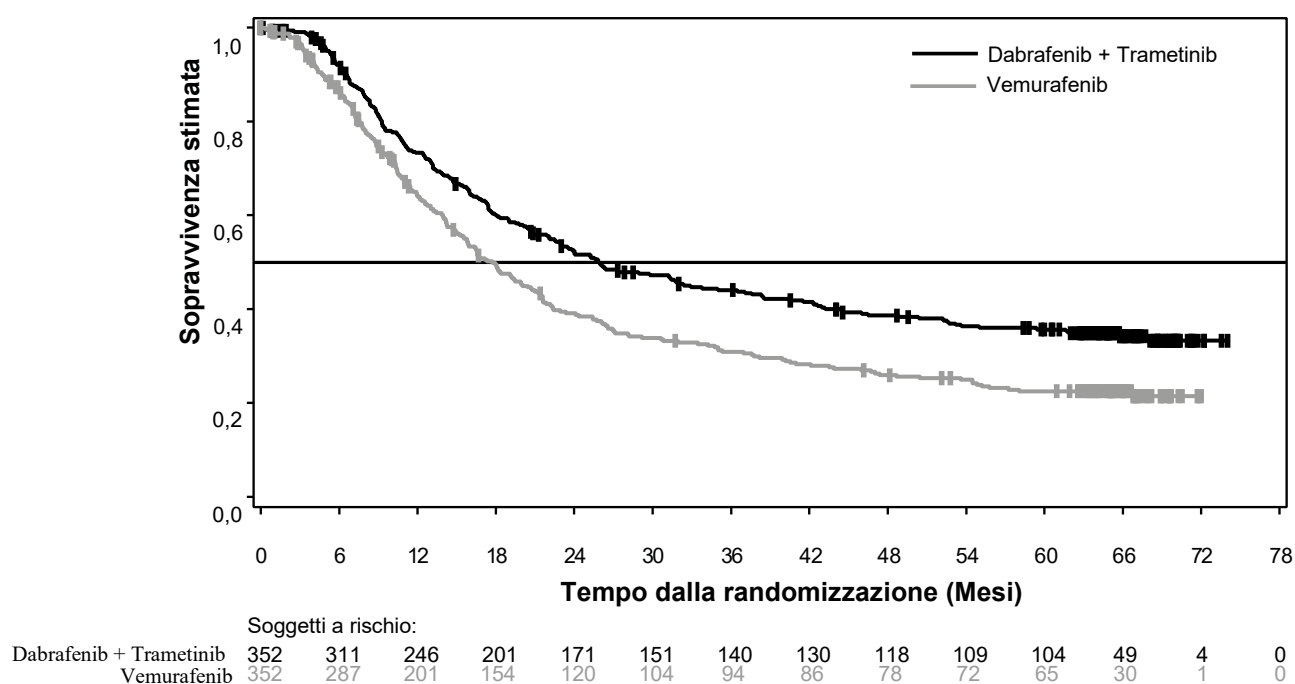
95%: 38,8; 52,0) nel braccio di associazione rispetto al 28% (IC al 95%: 22,5; 34,6) del braccio di vemurafenib in monoterapia per i pazienti con valori nei limiti di norma di lattato deidrogenasi al basale e 16% (IC al 95%: 9,3; 23,3) nel braccio di associazione rispetto al 10% (IC al 95%: 5,1; 17,4) nel braccio di vemurafenib in monoterapia per pazienti con valori elevati di lattato deidrogenasi al basale.

Tabella 8 Risultati di sopravvivenza globale (OS) per lo studio MEK116513 (COMBI-v)

	Analisi di OS (data cut-off: 13-Mar-2015)		Analisi di OS a 5-anni (data cut-off: 08-Ott-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Numero di pazienti				
Decesso (evento), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Stima di OS (mesi)				
Mediana (IC al 95%)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Adjusted hazard ratio (IC al 95%)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-value	< 0,001		NA	
Sopravvivenza globale stimata, % (IC al 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
A 1 anno	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
A 2 anni	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
A 3 anni	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
A 4 anni	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
A 5 anni	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Non raggiunto, NA = Non applicabile

Figura 2 Curve di Kaplan-Meier dell'analisi dell'OS aggiornata per lo studio MEK116513



Si mantengono nei 5 anni miglioramenti dell'endpoint secondario di PFS per il braccio in associazione rispetto a vemurafenib in monoterapia. Sono stati inoltre osservati miglioramenti in ORR e una DoR superiore nel braccio in associazione rispetto al vemurafenib in monoterapia (Tabella 9).

Tabella 9 Risultati di efficacia per lo Studio MEK116513 (COMBI-v)

	Analisi primaria (Data cut-off: 17-Apr-2014)		Analisi a 5 anni (Data cut-off: 08-Ott-2018)	
Endpoint	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progressione della malattia o decesso, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS Mediana (mesi) (IC al 95%)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Hazard Ratio (IC al 95%)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P value	< 0,001		NA	
ORR^b % (IC al 95%)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Differenza ORR (IC al 95%)	13 (5,7; 20,2)			
P value	0,0005		NA	
DoR^c (mesi)				
Mediana (IC al 95%)	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 – Sopravvivenza libera da progressione (valutata dallo sperimentatore) b – Tasso di risposta globale = risposta completa + risposta parziale c – Durata della risposta d – Al momento della valutazione, la maggioranza (il 59% di dabrafenib + trametinib e il 42% di vemurafenib) delle risposte valutate dallo sperimentatore erano ancora in corso NR = Non raggiunto NA = Non applicabile				

Terapia precedente con inibitori di BRAF

Ci sono dati limitati nei pazienti che assumevano l'associazione di trametinib con dabrafenib in progressione di malattia ad un precedente inibitore di BRAF.

La parte B dello studio BRF113220 includeva una coorte di 26 pazienti che avevano avuto una progressione ad un inibitore di BRAF. L'associazione di trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno ha dimostrato un'attività clinica limitata nei pazienti che avevano avuto una progressione ad un inibitore di BRAF (vedere paragrafo 4.4). Il tasso di risposta confermata valutata dallo sperimentatore è stato del 15% (IC al 95%: 4,4; 34,9) e la PFS mediana è stata di 3,6 mesi (IC al 95%: 1,9; 5,2). Risultati analoghi sono stati osservati nei 45 pazienti che sono passati dalla monoterapia con dabrafenib all'associazione di trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno nella parte C di questo studio. In questi pazienti è stato osservato un tasso di risposta confermata del 13% (IC al 95%: 5,0; 27,0) con una PFS mediana di 3,6 mesi (IC al 95%: 2; 4).

Pazienti con metastasi cerebrali

L'efficacia e la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib in pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 che ha metastatizzato al cervello sono state studiate in uno studio di Fase II non randomizzato, in aperto, multicentrico (studio COMBI-MB). Un totale di 125 pazienti sono stati arruolati in quattro coorti:

- Coorte A: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600E con metastasi cerebrali asintomatiche senza precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1.
- Coorte B: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600E con metastasi cerebrali asintomatiche con precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1.
- Coorte C: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600D/K/R con metastasi cerebrali asintomatiche con o senza precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1.
- Coorte D: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600D/E/K/R con metastasi cerebrali sintomatiche con o senza precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1 o 2.

L'endpoint primario dello studio era la risposta intracranica nella coorte A, definita come la percentuale di pazienti con una risposta intracranica confermata valutata dallo sperimentatore utilizzando i criteri modificati di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) versione 1.1. La risposta intracranica valutata dallo sperimentatore nelle coorti B, C e D era un endpoint secondario dello studio. A causa delle dimensioni ridotte del campione riflesse da ampio IC al 95%, i risultati nelle Coorti B, C e D dovrebbero essere interpretati con cautela. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 10.

Tabella 10 Dati di efficacia da valutazione dello sperimentatore dallo studio COMBI-MB

Endpoints/ valutazione	Tutta la popolazione di pazienti trattati			
	Coorte A N=76	Coorte B N=16	Coorte C N=16	Coorte D N=17
Tasso di risposta intracranica, % (IC al 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Durata della risposta intracranica, mediana, mesi (IC al 95%)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Tasso di risposta generale, % (IC al 95%)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Sopravvivenza libera da progressione, mediana, mesi (IC al 95%)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Sopravvivenza complessiva, mediana, mesi (IC al 95%)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IC = Intervallo di confidenza NR = Non raggiunto				

- *Trametinib in monoterapia*

Pazienti mai trattati in precedenza con inibitori di BRAF

L'efficacia e la sicurezza di trametinib nei pazienti con melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF (V600E e V600K) sono state valutate in uno studio di fase III, randomizzato, in aperto (MEK114267 [METRIC]). Era richiesto l'accertamento della presenza della mutazione BRAF V600 dei pazienti.

Pazienti che non erano mai stati sottoposti al trattamento (N = 322) o che potevano aver ricevuto un precedente trattamento chemioterapico nell'ambito metastatico [popolazione Intent to Treat (ITT)] sono stati randomizzati 2:1 per ricevere trametinib 2 mg una volta al giorno o chemioterapia (dacarbazina 1 000 mg/m² ogni 3 settimane o paclitaxel 175 mg/m² ogni 3 settimane). Il trattamento per tutti i pazienti è continuato fino a progressione della malattia, morte o sospensione.

L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione dell'efficacia di trametinib in confronto alla chemioterapia rispetto alla PFS nei pazienti con melanoma avanzato/metastatico, positivo per la mutazione BRAF V600E/K senza precedente anamnesi di metastasi cerebrali (N = 273), che è considerata la popolazione di efficacia primaria. Gli obiettivi secondari sono stati la PFS nella popolazione ITT e la OS, la ORR e la DoR nella popolazione di efficacia primaria e nella popolazione ITT. Ai pazienti nel braccio con chemioterapia era consentito passare al braccio trametinib dopo conferma indipendente di progressione. Dei pazienti con progressione di malattia confermata nel braccio di trattamento con chemioterapia, un totale di 51 (47%) pazienti è passato a ricevere trametinib.

Le caratteristiche al basale erano bilanciate tra i vari gruppi di trattamento nella popolazione di efficacia primaria e nella popolazione ITT. Nella popolazione ITT, il 54% dei pazienti erano maschi e tutti erano di etnia caucasica. L'età mediana era di 54 anni (il 22% erano di età ≥65 anni); tutti i pazienti avevano un punteggio di performance ECOG di 0 o 1; ed il 3% aveva anamnesi di metastasi cerebrali. La maggior parte dei pazienti (87%) nella popolazione ITT aveva mutazione BRAF V600E e il 12% dei pazienti aveva mutazione BRAF V600K. La maggior parte dei pazienti (66%) non aveva ricevuto alcuna precedente chemioterapia per la malattia avanzata o metastatica.

I risultati di efficacia nella popolazione di efficacia primaria sono stati consistenti con quelli della popolazione ITT; pertanto solamente i dati di efficacia per la popolazione ITT sono presentati nella Tabella 11. Le Curve di Kaplan-Meier di OS valutata dallo sperimentatore (analisi post-hoc 20 Maggio 2013) sono presentate nella Figura 3.

Tabella 11 Risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore (popolazione ITT)

Endpoint	Trametinib (N = 214)	Chemioterapia^a (N = 108)
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)		
PFS mediana (mesi) (IC al 95%)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Hazard Ratio (IC al 95%) <i>P</i> value	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Tasso di risposta globale (%)	22	8
ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free survival; IC = Intervallo di confidenza.		
^a La chemioterapia includeva pazienti trattati con dacarbazina (DTIC) 1 000 mg/m ² ogni 3 settimane o paclitaxel 175 mg/m ² ogni 3 settimane.		

Il risultato di PFS era coerente nel sottogruppo di pazienti con melanoma positivo per la mutazione V600K (HR = 0,50; [IC al 95%: 0,18; 1,35], p=0,0788).

È stata condotta un'ulteriore analisi di OS basata sulla data limite del 20 Maggio 2013, vedere Tabella 12.

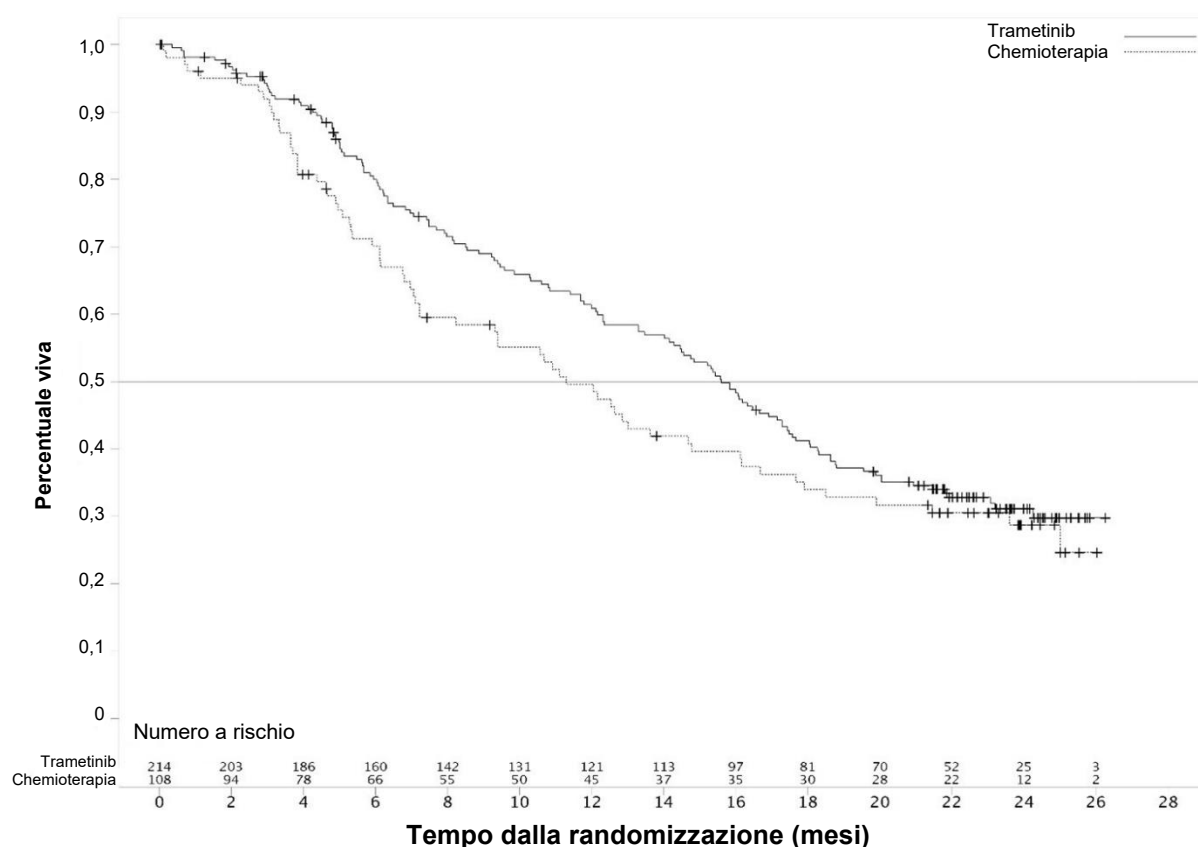
Ad Ottobre 2011, il 47% dei soggetti aveva crossato, mentre a Maggio 2013, il 65% dei soggetti aveva crossato all'altro trattamento.

Tabella 12 Dati di sopravvivenza dall'analisi primaria e post-hoc

Date di cut-off	Trattamento	Numero di decessi (%)	Mesi mediani di OS (IC al 95%)	Hazard ratio (IC al 95%)	Percentuale di sopravvivenza a 12 mesi (IC al 95%)
26 Ottobre 2011	Chemioterapia (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20 Maggio 2013	Chemioterapia (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 = Non raggiunta

Figura 3 Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (OS –analisi ad hoc 20 Maggio 2013)



Precedente terapia con un inibitore di BRAF

In uno studio di fase II a singolo braccio, disegnato per valutare il tasso di risposta obiettiva, la sicurezza, e la farmacocinetica dopo una dose di trametinib di 2 mg una volta al giorno in pazienti con melanoma metastatico positivo per le mutazioni BRAF V600E, V600K, o V600D (MEK113583), sono state arruolate due coorti distinte: Coorte A: pazienti con precedente trattamento con un inibitore di BRAF con o senza altre terapie precedenti, Coorte B: pazienti con almeno una precedente chemioterapia o immunoterapia, senza un precedente trattamento con un inibitore di BRAF.

Nella coorte A di questo studio, trametinib non ha dimostrato attività clinica nei pazienti che erano andati incontro a progressione con una precedente terapia con inibitore di BRAF.

Trattamento adiuvante del melanoma in Stadio III

BRF115532 (COMBI-AD)

L'efficacia e la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib sono state valutate in uno studio di Fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con melanoma cutaneo in Stadio III (Stadio IIIA metastasi linfonodali > 1 mm, IIIB, o IIIC) con una mutazione BRAF V600 E/K, dopo resezione completa.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una terapia di associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno) o due placebo per un periodo di 12 mesi. L'arruolamento richiedeva la resezione completa del melanoma con linfadenectomia completa entro 12 settimane prima della randomizzazione. Non era permesso alcun precedente trattamento sistemico contro il cancro, inclusa la radioterapia. I pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie pregresse, se liberi da malattia per almeno 5 anni, erano eleggibili. I pazienti che presentavano neoplasie maligne con mutazione RAS confermata non erano eleggibili. I pazienti sono stati stratificati in base allo stato di mutazione BRAF (V600E versus V600K) e allo stadio della malattia precedente l'intervento usando l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition Melanoma Staging System (sulla base del sottostadio dello Stadio III, che indica diversi livelli di coinvolgimento oltre che dimensioni e ulcerazione del tumore primitivo). L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) valutata dallo sperimentatore, definita come il tempo che intercorreva tra la randomizzazione, la recidiva o la morte per qualsiasi causa. La valutazione radiologica del tumore è stata condotta ogni 3 mesi per i primi due anni e successivamente ogni 6 mesi, fino a quando è stata osservata la prima recidiva. Gli endpoint secondari comprendono la sopravvivenza globale (OS, endpoint secondario chiave), libertà da recidiva (FFR) e la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS).

Un totale di 870 pazienti è stato randomizzato a ricevere la terapia in associazione (n=438) o il placebo (n=432). La maggior parte dei pazienti era caucasica (99%) e di sesso maschile (55%), con un'età mediana di 51 anni (il 18% era di età ≥ 65 anni). Lo studio ha incluso pazienti in tutti i sub- stadi della malattia allo Stadio III prima della resezione; il 18% di questi pazienti aveva un coinvolgimento identificabile solo al microscopio e nessuna ulcerazione tumorale primaria. La maggior parte dei pazienti aveva una mutazione BRAF V600E (91%).

La durata mediana del follow up al momento dell'analisi primaria è stata di 2,83 anni nel braccio con dabrafenib in associazione con trametinib e 2,75 anni nel braccio placebo.

I risultati dell'analisi primaria della RFS sono presentati nella Tabella 13. Lo studio ha mostrato una differenza statisticamente significativa per l'esito primario della RFS valutata dallo sperimentatore tra i bracci di trattamento, con una RFS mediana di 16,6 mesi per il braccio placebo e non ancora raggiunta per il braccio in associazione (HR: 0,47; intervallo di confidenza al 95%: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Il beneficio osservato per la RFS è stato costantemente dimostrato tra sottogruppi di pazienti stratificati per età, sesso e etnia. I risultati sono stati anche coerenti tra i fattori di stratificazione per lo stadio della malattia e il tipo di mutazione BRAF V600.

Tabella 13 Risultati di RFS riferiti dallo sperimentatore per lo Studio BRF115532 (COMBI-AD analisi primaria)

Parametro RFS	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Numero di eventi, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Ricorrenza	163 (37%)	247 (57%)
Ricaduta con metastasi a distanza	103 (24%)	133 (31%)
Morte	3 (< 1%)	1 (< 1%)
Mediana (mesi)	NE	16,6
(IC al 95%)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard ratio ^[1]	0,47	
(IC al 95%)	(0,39; 0,58)	
Valore di p ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
Tasso a 1 anno (IC al 95%)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Tasso a 2 anno (IC al 95%)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Tasso a 3 anno (IC al 95%)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

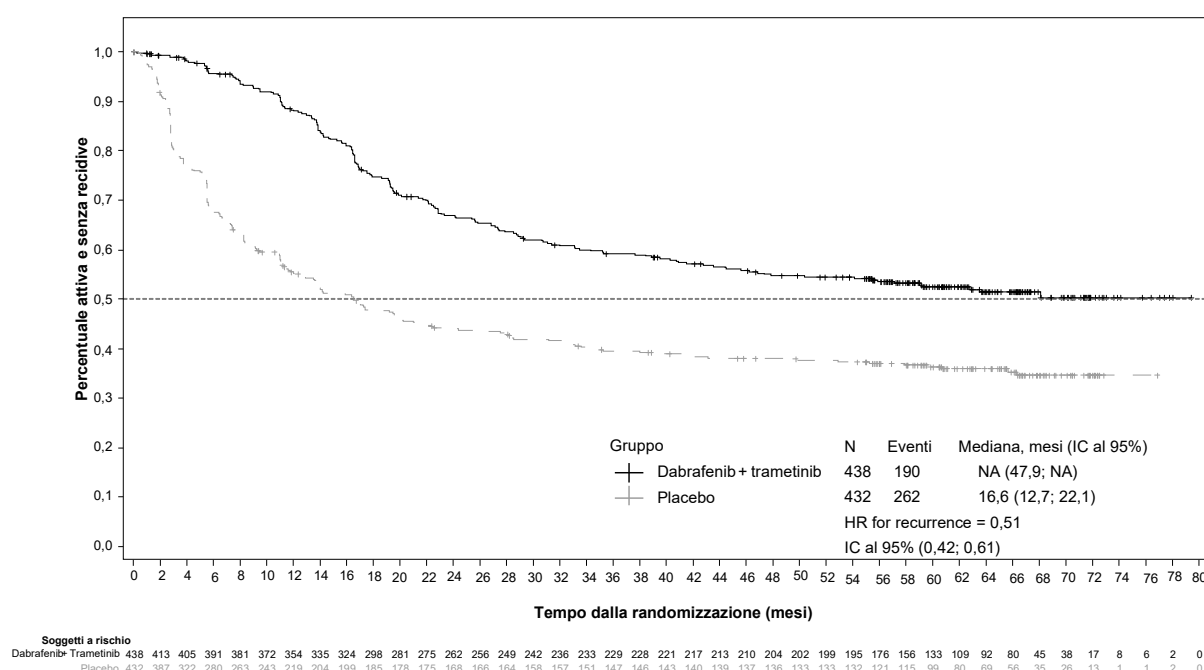
^[1] Hazard ratio ottenuto dal modello stratificato Pike.

^[2] Valore P ottenuto dal test di log-rank stratificato bilaterale (i fattori di stratificazione erano lo stadio della malattia – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – e mutazione BRAF V600 tipo – V600E vs. V600K)

NE = non stimabile

Sulla base di dati aggiornati con ulteriori 29 mesi di follow-up rispetto all'analisi primaria (follow-up minimo di 59 mesi), il beneficio RFS è stato mantenuto con una HR stimata di 0,51 (IC al 95%: 0,42; 0,61) (Figura 4). Il tasso di RFS a 5 anni è stato del 52% (IC al 95%: 48; 58) nel braccio in associazione rispetto al 36% (IC al 95%: 32; 41) nel braccio placebo.

Figura 4 Curve di Kaplan-Meier della RFS per lo studio BRF115532 (ITT population, risultati aggiornati)



Al momento dell'analisi finale dell'OS, la durata mediana del follow-up è stata di 8,3 anni nel braccio in associazione e di 6,9 anni nel braccio placebo. La differenza osservata nell'OS non è stata statisticamente significativa (HR: 0,80; IC al 95%: 0,62, 1,01) con 125 eventi (29%) nel braccio in

associazione e 136 eventi (31%) nel braccio placebo. I tassi stimati di OS a 5 anni sono stati del 79% nel braccio in associazione e del 70% nel braccio placebo, mentre i tassi stimati di OS a 10 anni sono stati del 66% nel braccio in associazione e del 63% nel braccio placebo.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Studio BRF113928

L'efficacia e la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib sono state valutate in uno studio di fase II, a tre coorti, multicentrico, non randomizzato e in aperto in cui erano stati arruolati pazienti con NSCLC in stadio IV con mutazione BRAF V600E. L'obiettivo primario era l'ORR secondo i criteri RECIST 1.1 valutato dallo sperimentatore. Gli obiettivi secondari erano DoR, PFS, OS, la sicurezza e la farmacocinetica di popolazione. ORR, DoR e PFS sono stati valutati anche da un Comitato di Controllo (Independent Review Committee (IRC)) come analisi di sensibilità.

Le coorti sono state arruolate in modo sequenziale:

- Coorte A: Monoterapia (dabrafenib 150 mg due volte al giorno), 84 pazienti arruolati. 78 pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico per la loro patologia metastatica.
- Coorte B: Terapia in associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno), 59 pazienti arruolati. 57 pazienti avevano effettuato 1-3 linee precedenti di trattamento sistemico per la patologia metastatica. 2 pazienti non avevano ricevuto alcun trattamento sistemico precedente ed erano stati inclusi nell'analisi per i pazienti arruolati nella coorte C.
- Coorte C: Terapia in associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno), 34 pazienti. Tutti i pazienti hanno ricevuto il medicinale in studio come trattamento di prima linea per la patologia metastatica.

Sul totale di 93 pazienti che sono stati arruolati nelle coorti B e C della terapia in associazione, la maggior parte dei pazienti era caucasica (> 90%), la percentuale di donne e uomini era simile (54% verso 46%), con un'età mediana di 64 anni nei pazienti in seconda linea o maggiore, e di 68 anni nei pazienti in prima linea. La maggior parte dei pazienti (94%) arruolata nelle coorti trattate con la terapia in associazione aveva un performance status ECOG di 0 o 1. Ventisei (28%) pazienti non avevano mai fumato. La maggioranza dei pazienti aveva una istologia non-squamosa. Nella popolazione che aveva ricevuto trattamenti precedenti, 38 pazienti (67%) avevano ricevuto una linea di terapia sistemica antitumorale per la patologia metastatica.

Al momento dell'analisi primaria per l'endpoint primario ORR valutato dallo sperimentatore nella popolazione in prima linea era 61,1% (IC al 95%; 43,5%; 76,9%) e nella popolazione trattata in precedenza era 66,7% (IC al 95%; 52,9%; 78,6%). Questi risultati hanno raggiunto la significatività statistica per rifiutare l'ipotesi nulla che la ORR di dabrafenib in associazione con trametinib per questa popolazione NSCLC era pari o inferiore al 30%. I risultati di ORR valutati da IRC erano compatibili con quelli basati sulla valutazione dello sperimentatore. L'analisi finale dell'efficacia effettuata 5 anni dopo la prima dose dell'ultimo soggetto è riportata nella Tabella 14.

Tabella 14 Sintesi di efficacia nelle coorti di trattamento in associazione secondo la valutazione dello sperimentatore e secondo la revisione radiologica indipendente

Endpoint	Analisi	Associazione 1° Linea N=36 ¹	Associazione 2° Linea e oltre N=57 ¹
Risposta globale confermata n (%) (IC al 95%)	Sperimentatore IRC	23 (63,9%) (46,2; 79,2) 23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1) 36 (63,2%) (49,3; 75,6)
DoR mediana Mesi (IC al 95%)	Sperimentatore IRC	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
PFS mediana Mesi (IC al 95%)	Sperimentatore IRC	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
OS mediana Mesi (IC al 95%)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Data cut-off: 7 Gennaio 2021

Carcinoma differenziato della tiroide (DTC)

Studio CDRB436J12301 (J12301)

La sicurezza e l'efficacia di trametinib in associazione con dabrafenib (D+T) sono state valutate nello studio J12301, studio multicentrico di fase III, randomizzato (2:1), in doppio cieco, controllato con placebo su pazienti adulti, con carcinoma tiroideo differenziato radioattivo refrattario allo iodio localmente avanzato o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600E, che era progredito dopo due precedenti terapie mirate contro VEGFR (incluse, ma non limitate a, lenvatinib o sorafenib). Lo stato della mutazione BRAF V600E è stato confermato centralmente utilizzando il test Cobas® 4800.

153 pazienti sono stati randomizzati a ricevere trametinib 2 mg per via orale una volta al giorno in associazione con dabrafenib 150 mg per via orale due volte al giorno (N=101) o placebo (N=52). Sono stati esclusi i pazienti con tumore positivo alla fusione RET. La randomizzazione è stata stratificata in base alla precedente somministrazione di lenvatinib (sì vs no) e al numero di precedenti terapie mirate contro VEGFR (1 vs 2). Ai pazienti idonei randomizzati al placebo è stato consentito di passare al D+T dopo la conferma della progressione della malattia da parte del comitato indipendente di revisione radiologica in cieco (BIRC). I pazienti hanno continuato il trattamento in studio in cieco finché hanno riscontrato un beneficio clinico o finché non si è verificata una tossicità inaccettabile. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dal BIRC. Gli endpoint secondari chiave erano il tasso di risposta globale (ORR) valutato dal BIRC e la sopravvivenza globale (OS).

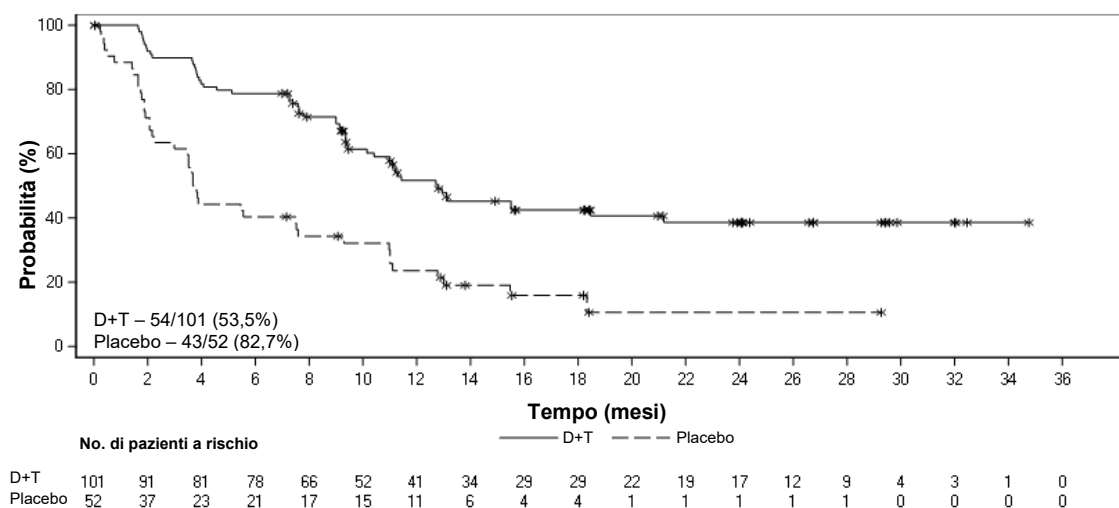
L'età mediana era di 64 anni (intervallo da 36 a 82 anni) con 12 (8%) di età ≥ 75 anni. La maggior parte dei pazienti era asiatica (86%) e il 52% erano donne. Tutti i pazienti avevano una diagnosi confermata di carcinoma papillare della tiroide. Nello studio non sono stati inclusi pazienti con carcinoma follicolare della tiroide. È stato riportato un precedente utilizzo di lenvatinib nel 31% dei pazienti e la maggior parte (78%) aveva ricevuto una precedente terapia mirata contro VEGFR. Lo stato di performance ECOG di base era 0 (50%), 1 (47%) o 2 (3%). La durata mediana del trattamento è stata di 14,5 mesi nel braccio D+T e di 5,5 mesi nel braccio placebo.

I risultati dell'analisi primaria (con data di cut-off del 22 gennaio 2025 e follow-up mediano di 17 mesi) sono presentati nella Tabella 15 e nella Figura 5. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo sia della PFS che dell'ORR.

Tabella 15 Risultati di efficacia nel DTC (studio J12301 analisi primaria, ITT)

	Dabrafenib + trametinib n=101	Placebo n=52
Sopravvivenza libera da progressione* (PFS) per BIRC		
Eventi (%)	54 (53,5%)	43 (82,7%)
PFS mediana in mesi (IC al 95%) ^a	12,8 (10,2; 21,2)	3,7 (2,3; 7,5)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,38 (0,25, 0,57)	
p-value (unilaterale) ^c	< 0,001	
Miglior tasso di risposta globale confermato per BIRC		
ORR confermato n (%)	58 (57,4%)	2 (3,8%)
(IC al 95%) ^d	(47,2; 67,2)	(0,5; 13,2)
p-value (unilaterale) ^e	< 0,001	
Sopravvivenza globale (OS) ^f		
Morti, n (%)	27 (26,7%)	19 (36,5%)
Hazard ratio (IC al 95%) ^b	0,66 (0,36; 1,19)	
* L'analisi primaria della PFS includeva la censura dei nuovi trattamenti antitumorali. I risultati per la PFS con e senza censura per il nuovo trattamento antitumorale sono stati coerenti. IC: intervallo di confidenza, ORR=tasso di risposta globale (CR+PR); PR e CR sono confermati mediante valutazioni ripetute eseguite non meno di 4 settimane dopo il primo rispetto dei criteri di risposta. ^a Sulla base della stima di Kaplan-Meier. ^b Sulla base del modello di regressione di Cox stratificato in base alla ricezione di lenvatinib precedente (sì vs. no) e al numero di precedenti terapie mirate al VEGFR (1 vs. 2). ^c Sulla base di un test di rango logaritmico stratificato in base alla ricezione di lenvatinib precedente (sì vs. no) e al numero di precedenti terapie mirate al VEGFR (1 vs. 2). ^d Binomio esatto di Clopper e Pearson IC al 95%. ^e Sulla base di un test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato in base alla ricezione di lenvatinib precedente (sì vs. no) e al numero di precedenti terapie mirate al VEGFR (1 vs. 2). ^f Il miglioramento dell'OS non è stato statisticamente significativo (al momento dell'analisi primaria, 30 pazienti [57,7%] erano già passati dal braccio placebo al braccio D+T).		

Figura 5 Curve di Kaplan-Meier per la PFS per lo studio J12301 (analisi primaria)



Altri studi - analisi della gestione della piressia

Studio CPDR001F2301 (COMBI-i) e Studio CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

La piressia è stata osservata nei pazienti trattati con la terapia di associazione dabrafenib e trametinib. Gli studi registrativi iniziali per la terapia di associazione nel melanoma non resecabile o metastatico (COMBI-d e COMBI-v; totale N=559) e nel melanoma adiuvante (COMBI-AD, N=435) raccomandavano di sospendere solo dabrafenib in caso di piressia (febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). In due studi successivi nel melanoma non resecabile o metastatico (braccio di controllo COMBI-i, N=264) e nel

melanoma adiuvante (COMBI-Aplus, N=552), era suggerita la sospensione di entrambi i farmaci quando la temperatura del paziente era $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), o al primo sintomo di piressia (COMBI-i; COMBI-Aplus per piressia ricorrente). Negli studi COMBI-i e COMBI-Aplus si è verificata una minore incidenza di piressia di grado 3/4, piressia complicata, ospedalizzazione dovuta a gravi eventi avversi di particolare interesse (AESI) relativi alla piressia, tempo trascorso in AESI relativi alla piressia e interruzione permanente di entrambi i farmaci dovuta agli AESI relativi alla piressia (questi ultimi solo nel setting adiuvante) rispetto agli studi COMBI-d, COMBI-v e COMBI-AD. Lo studio COMBI-Aplus ha raggiunto l'endpoint primario con un tasso composito dell'8,0% (IC al 95%: 5,9; 10,6) per piressia di grado 3/4, ospedalizzazione dovuta a piressia o interruzione permanente del trattamento a causa di piressia rispetto al 20,0% (IC al 95%: 16,3; 24,1) per il controllo storico (studio COMBI-AD).

Popolazione pediatrica

I dati provenienti da studi clinici in pazienti adolescenti con melanoma sono molto limitati e per stabilire l'efficacia si è fatto ricorso all'estrapolazione dai dati sugli adulti. Uno studio retrospettivo italiano pubblicato ha descritto 6 partecipanti pediatrici con melanoma avanzato positivo alla mutazione BRAF V600 trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. L'età mediana alla diagnosi era di 15 anni, e le dosi iniziali variavano da 125 mg a 150 mg due volte al giorno per dabrafenib e da 1,5 mg a 2 mg una volta al giorno per trametinib. Non è stata osservata una recidiva della malattia in 4 pazienti in contesto adiuvante dopo un follow-up mediano di 22 mesi. In contesto metastatico, sono stati riportati un caso di risposta completa e un caso di progressione della malattia.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Trametinib è assorbito per via orale con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica al picco di 1,5 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta media di una singola dose di una compressa da 2 mg è del 72% rispetto ad una micro dose per via endovenosa (e.v.). L'aumento nell'esposizione ($C_{\max}$ e AUC) è risultato proporzionale alla dose dopo somministrazione ripetuta. Dopo somministrazione di una dose giornaliera di 2 mg una volta al giorno, la media geometrica allo stato stazionario di $C_{\max}$, $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ e la concentrazione pre-dose sono state di 22,2 ng/mL, 370 ng*hr/mL e 12,1 ng/mL, rispettivamente, con un basso rapporto picco:valore minimo (1,8). La variabilità tra i soggetti allo stato stazionario era bassa (< 28%).

Trametinib si accumula in seguito a somministrazione giornaliera ripetuta con un tasso di accumulo medio di 6,0 alla dose di 2 mg una volta al giorno. Lo stato stazionario è stato raggiunto al Giorno 15.

La somministrazione di una singola dose di trametinib con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ha comportato una riduzione del 70% e del 10% della $C_{\max}$ e della AUC, rispettivamente in confronto ad una condizione a digiuno (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Distribuzione

Il legame di trametinib alle proteine plasmatiche nell'uomo è del 97,4%. Trametinib ha un volume di distribuzione di circa 1 200 litri determinato a seguito di una somministrazione di una microdose di 5 µg per via endovenosa.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che trametinib viene metabolizzato principalmente attraverso la deacetilazione da sola o in associazione con la mono-ossigenazione. Il metabolita deacetilato è stato ulteriormente metabolizzato mediante glucuronidazione. L'ossidazione da CYP3A4 è considerata una via minore del metabolismo. La deacetilazione è mediata dalle carbossilesterasi 1b, 1c e 2, con possibili contributi da parte di ulteriori enzimi idrolitici.

Dopo dosi di trametinib singole e ripetute, trametinib è il principale componente che circola nel sangue come composto originale.

Eliminazione

L'emivita terminale media è di 127 ore (5,3 giorni) dopo somministrazione di una singola dose. La clearance plasmatica di trametinib e.v. è 3,21 L/ora.

Il recupero della dose totale era basso dopo un periodo di raccolta di 10 giorni (< 50%) a seguito di somministrazione di una singola dose orale di trametinib radiomarcato come soluzione, a causa della lunga emivita di eliminazione. Il materiale correlato al medicinale è stato escreto prevalentemente nelle feci (> 80% della radioattività recuperata) ed in quantità minore nelle urine (≤ 19%). Meno dello 0,1% della dose escreta veniva recuperata come composto originale nell'urina.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

Le analisi di farmacocinetica di popolazione e i dati di uno studio di farmacologia clinica in pazienti con funzionalità epatica normale o con aumento lieve, moderato o severo della bilirubina e/o dell'AST (basato sulla classificazione del National Cancer Institute [NCI]) indicano che la funzionalità epatica non influisce in modo significativo sulla clearance del trametinib orale).

Compromissione renale

Considerata la bassa escrezione renale di trametinib, è improbabile che la compromissione renale abbia un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di trametinib. Le farmacocinetiche di trametinib sono state caratterizzate in 223 pazienti arruolati negli studi clinici con trametinib che avevano una compromissione renale lieve e 35 pazienti con compromissione renale moderata usando un'analisi farmacocinetica di popolazione. Una compromissione renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di trametinib (< 6% per entrambi i gruppi). Non è disponibile alcun dato nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione (range da 19 a 92 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di trametinib. I dati di sicurezza nei pazienti di età ≥ 75 anni sono limitati (vedere paragrafo 4.8).

Etnia

L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato differenze significative nella farmacocinetica di trametinib tra i pazienti asiatici e caucasici. Vi sono dati insufficienti per valutare il potenziale effetto di altre etnie sulla farmacocinetica di trametinib.

Popolazione pediatrica

L'esposizione farmacocinetica di trametinib alla dose adattata al peso nei pazienti adolescenti rientrava nell'intervallo di quelle osservate negli adulti.

Peso corporeo e genere

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, è emerso che il genere e il peso influenzano la clearance orale di trametinib. Benché si preveda che i soggetti di sesso femminile essendo di dimensioni inferiori abbiano una maggior esposizione rispetto ai soggetti di sesso maschile più pesanti, è improbabile che queste differenze abbiano una rilevanza clinica e nessun aggiustamento della dose è richiesto.

Interazioni con medicinali

Effetti di trametinib sugli enzimi che metabolizzano i farmaci e i trasportatori: dati *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che sia improbabile che trametinib abbia effetto sulla farmacocinetica di altri medicinali. Sulla base di studi *in vitro*, trametinib non è un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4. Trametinib è risultato essere un inibitore *in vitro* di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, un induttore di CYP3A4 e un inibitore dei trasportatori OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp e BCRP. Tuttavia, sulla base della bassa dose e della bassa esposizione sistemica clinica rispetto ai valori di potenza di inibizione o induzione *in vitro*, trametinib non è considerato essere un inibitore o induttore *in vivo* di questi enzimi o trasportatori, sebbene si possa verificare nell'intestino un'inibizione transitoria dei substrati di BCRP (vedere paragrafo 4.5).

Effetti di altri medicinali su trametinib: dati *in vivo* e *in vitro* suggeriscono che sia improbabile che la farmacocinetica di trametinib venga influenzata da altri medicinali. Trametinib non è un substrato degli enzimi CYP o dei trasportatori BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, e MATE1. Trametinib è un substrato *in vitro* di BSEP e del trasportatore di efflusso P-gp. Nonostante sia improbabile che l'esposizione a trametinib sia influenzata dall'inibizione di BSEP, aumentati livelli di trametinib dopo forte inibizione del P-gp epatico non possono essere esclusi (vedere paragrafo 4.5).

Effetti di trametinib su altri medicinali: l'effetto di trametinib a dosi ripetute sulla farmacocinetica allo stato stazionario dei contraccettivi orali in associazione, noretindrone ed etinilestradiolo, è stato valutato in uno studio clinico che comprendeva 19 pazienti di sesso femminile con tumori solidi. L'esposizione al noretindrone è aumentata del 20% e l'esposizione all'etinilestradiolo è risultata simile quando somministrato insieme al trametinib. Sulla base di questi risultati, non è prevista alcuna perdita di efficacia dei contraccettivi ormonali quando somministrati insieme a trametinib in monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con trametinib. Trametinib non è risultato genotossico negli studi di valutazione delle mutazioni inverse nei batteri, di aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi e micronuclei nel midollo osseo dei ratti.

Trametinib può compromettere la fertilità femminile nell'uomo poiché negli studi a dosi ripetute sono stati osservati aumenti di follicoli cistici e diminuzioni dei corpi lutei nelle femmine di ratto ad esposizioni al di sotto dell'esposizione clinica nell'uomo sulla base della AUC.

Inoltre, nei ratti giovani a cui è stato somministrato trametinib, sono stati osservati diminuzione di peso delle ovaie, lievi ritardi nelle caratteristiche di maturazione sessuale femminile (apertura vaginale e aumento dell'incidenza di gemme terminali prominenti nella ghiandola mammaria) e lieve ipertrofia dell'epitelio di superficie dell'utero. Tutti questi effetti sono stati reversibili a seguito di un periodo di interruzione del trattamento e attribuibili all'effetto del farmaco. Tuttavia, negli studi di tossicità nel ratto e nel cane fino a 13 settimane di durata, non si sono osservati effetti del trattamento nei tessuti riproduttivi maschili.

Negli studi di tossicità dello sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli, trametinib ha indotto tossicità materna e dello sviluppo. Nei ratti sono stati osservati diminuzioni del peso fetale e aumenti delle perdite dopo impianto ad esposizioni al di sotto o leggermente al di sopra dell'esposizione clinica umana sulla base dell'AUC. In uno studio di tossicità dello sviluppo embrio-fetale con conigli, si è osservata diminuzione del peso corporeo fetale, aumento degli aborti, aumento dell'incidenza di ossificazione incompleta, e malformazioni scheletriche ad esposizioni sub-cliniche umane basate sull'AUC.

Negli studi a dosi ripetute gli effetti osservati dopo esposizione di trametinib sono rilevati soprattutto nella cute, nel tratto gastrointestinale, nel sistema ematologico, nelle ossa e nel fegato. Molte delle osservazioni sono reversibili dopo il periodo di recupero senza farmaco. Nei ratti sono stati osservati necrosi epatocellulare e aumenti delle transaminasi dopo 8 settimane alla dose $\geq 0,062$ mg/kg/die (circa 0,8 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC).

Nei topi, sono stati osservati riduzioni della frequenza cardiaca, del peso del cuore e della funzione ventricolare sinistra senza istopatologia cardiaca dopo 3 settimane alla dose $\geq 0,25$ mg/kg/die di trametinib (circa 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC) fino a 3 settimane. Nei ratti adulti, la mineralizzazione di molti organi è stata associata ad un aumento di fosforo sierico ed è stata strettamente associata con necrosi nel cuore, nel fegato e nel rene e ad emorragia nel polmone ad esposizioni paragonabili all'esposizione clinica nell'uomo. Nei ratti si è osservato ipertrofia delle fisi e un aumento del turnover osseo ma ci si aspetta che l'ipertrofia fisi non sia clinicamente rilevante per gli esseri umani adulti. Nei ratti e nei cani trattati con trametinib a esposizioni pari o inferiori all'esposizione clinica umana, sono state osservate necrosi del midollo osseo, atrofia linfoide nel timo e nel tessuto linfoide associato all'intestino (*Gut Associated Lymphoid Tissue*, GALT), necrosi linfoide nei linfonodi, nella milza e nel timo, che potenzialmente possono compromettere la funzione immunitaria. Nei ratti giovani, è stato osservato un aumento del peso del cuore senza rilievi istopatologici a dosi di 0,35 mg/kg/die (approssimativamente due volte l'esposizione clinica dell'uomo adulto basata sull'AUC).

Trametinib è risultato fototossico in un saggio *in vitro* di assunzione del rosso neutro (NRU) con fibroblasti 3T3 di topo a concentrazioni significativamente maggiori dell'esposizione clinica umana (IC_{50} a 2,92 μ g/mL, ≥ 130 volte l'esposizione clinica umana basata sulla C_{max}), ad indicare che c'è un basso rischio di fototossicità per i pazienti che assumono trametinib.

Associazione con dabrafenib

In uno studio nei cani in cui trametinib e dabrafenib sono stati somministrati in associazione per 4 settimane, sono stati osservati segni di tossicità gastrointestinale e diminuzione della cellularità linfoide del timo a esposizioni inferiori rispetto a cani trattati con solo trametinib. Diversamente, tossicità simili sono state osservate come in studi in monoterapia comparabili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)
Sodio laurilsolfato
Biossido di silice colloidale (E551)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Polietilen glicole
Ossido di ferro giallo (E172)

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)
Sodio laurilsolfato
Biossido di silice colloidale (E551)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Polietilen glicole
Polisorbato 80 (E433)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone chiuso

3 anni

Flacone aperto

Dopo apertura, conservare a non più di 30°C e usare entro 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Il flacone contiene un essiccante.

Confezioni: un flacone contiene 7 o 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

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

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 giugno 2014
Data del rinnovo più recente: 14 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film
trametinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsolfossido equivalente a 0,5 mg di trametinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

7 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Contiene un essiccatore, non rimuoverlo o ingerirlo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/931/001	7 compresse rivestite con film
EU/1/14/931/002	30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

mekinist 0,5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mekinist 0,5 mg compresse
trametinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsolfossido equivalente a 0,5 mg di trametinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

7 compresse
30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/931/001 7 compresse rivestite con film
EU/1/14/931/002 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film
trametinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsolfossido equivalente a 2 mg di trametinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

7 compresse rivestite con film
30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Contiene un essiccatore, non rimuoverlo o ingerirlo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/931/005	7 compresse rivestite con film
EU/1/14/931/006	30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

mekinist 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mekinist 2 mg compresse
trametinib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsulfossido equivalente a 2 mg di trametinib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

7 compresse
30 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nel flacone originale. Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/931/005 7 compresse rivestite con film
EU/1/14/931/006 30 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

trametinib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Mekinist e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Mekinist
3. Come prendere Mekinist
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Mekinist
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Mekinist e a cosa serve

Mekinist è un medicinale che contiene il principio attivo trametinib. Viene usato da solo o in associazione con un altro medicinale contenente dabrafenib in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per trattare un tipo di tumore della pelle chiamato melanoma che si è diffuso in altre parti del corpo o non può essere rimosso con la chirurgia.

Mekinist in associazione con dabrafenib è anche usato in adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per prevenire la recidiva del melanoma in seguito a rimozione chirurgica.

Mekinist in associazione con dabrafenib è anche usato negli adulti per trattare un tipo di tumore al polmone chiamato tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC).

Mekinist in associazione con dabrafenib è anche usato negli adulti per trattare un tipo di cancro alla tiroide chiamato cancro differenziato della tiroide (DTC).

Questi tumori hanno una particolare variazione (mutazione) in un gene chiamato BRAF alla posizione V600. Questa mutazione del gene può aver causato lo sviluppo del tumore. Il medicinale ha come bersaglio le proteine prodotte da questo gene mutato e rallenta o blocca lo sviluppo del tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Mekinist

Mekinist deve essere usato solo per trattare tumori con mutazione BRAF. Pertanto, prima di iniziare il trattamento, il medico verificherà la presenza di questa mutazione.

Qualora il medico decida che assumerà il trattamento con Mekinist in associazione con dabrafenib, **legga attentamente il foglio illustrativo di dabrafenib e questo foglio illustrativo.**

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Non prenda Mekinist

- se è allergico a trametinib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Controlli con il medico se pensa che ciò la riguardi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere il medicinale. È necessario che il medico sappia:

- se ha qualsiasi **problema al fegato**. Il medico può prelevare dei campioni di sangue per controllare la funzionalità del fegato mentre sta prendendo questo medicinale
- se ha o ha avuto qualsiasi **problema ai reni**
- se ha o ha avuto **problemi ai polmoni o a respirare**
- se ha problemi al cuore come insufficienza cardiaca (che può causare respiro corto, difficoltà a respirare quando si sta sdraiati, gonfiore dei piedi o delle gambe) o problemi nel modo in cui il cuore batte. Il medico deve controllare la funzione del cuore prima e durante il trattamento.
- se ha problemi agli occhi che includono un blocco della vena che drena l'occhio (occlusione venosa retinica) o gonfiore degli occhi che può essere causato da un blocco di liquidi (corioretinopatia).

Prima di prendere Mekinist in associazione con dabrafenib il medico deve sapere se:

- **ha avuto tipi di cancro diversi dal melanoma, dal NSCLC o dal DTC**, in quanto può essere a maggiore rischio di sviluppare altri tumori non della pelle con l'assunzione di Mekinist.
- **se è in corso o sta per ricevere un trattamento con radioterapia**, in quanto trametinib in associazione con dabrafenib può peggiorare gli effetti indesiderati (vedere anche "Se ha recentemente ricevuto radioterapia" nel paragrafo 4).

Controlli con il medico se pensa che uno di questi problemi possa riguardarla.

Condizioni per le quali può essere necessario porre attenzione

Alcune persone che assumono Mekinist sviluppano altre condizioni che possono essere gravi. È necessario che lei conosca i sintomi importanti a cui prestare attenzione.

Sanguinamento

L'assunzione di Mekinist o dell'associazione di Mekinist e dabrafenib può causare sanguinamenti gravi che includono il sanguinamento nel cervello, nell'apparato digerente (come stomaco, retto o intestino), nei polmoni, ed in altri organi, e può portare alla morte. I sintomi possono includere:

- mal di testa, capogiri, o sensazione di debolezza
- sangue nelle feci o feci nere
- sangue nelle urine
- dolore di stomaco
- tosse/vomito con sangue

Informi il medico il più presto possibile se manifesta uno di questi sintomi.

Febbre

L'assunzione di Mekinist o dell'associazione di Mekinist e dabrafenib può causare febbre, anche se questa è più probabile se sta assumendo il trattamento in associazione (vedere anche paragrafo 4). In alcuni casi, le persone con la febbre possono manifestare pressione del sangue bassa, capogiri o altri sintomi.

Informi immediatamente il medico se le viene la febbre superiore a 38°C o si sente salire la febbre mentre sta assumendo questo medicinale.

Disturbi del cuore

Mekinist può causare problemi al cuore, o peggiorare problemi al cuore già esistenti (vedere anche 'Condizioni del cuore' nel paragrafo 4) nelle persone che assumono Mekinist in associazione con dabrafenib.

Informi il medico se ha un disturbo del cuore. Il medico eseguirà degli esami per verificare che il cuore funzioni correttamente prima e durante il trattamento con questo medicinale. Informi immediatamente il medico se sente il cuore che batte forte, accelerato o che batte in modo irregolare, o se avverte capogiri, stanchezza, stordimento, respiro corto, o gonfiore alle gambe. Se necessario, il medico può decidere di sospendere il trattamento o di interromperlo del tutto.

Cambiamenti della pelle che possono indicare l'insorgenza di un nuovo cancro della pelle

Il medico controllerà la sua pelle prima che inizi ad assumere questo medicinale, e regolarmente durante il trattamento. **Informi immediatamente il medico** se nota qualsiasi cambiamento della pelle durante il trattamento con questo medicinale o dopo il trattamento (vedere anche paragrafo 4).

Problemi agli occhi

Deve essere effettuato un controllo degli occhi da parte del medico mentre sta prendendo questo medicinale.

Informi immediatamente il medico se presenta rossore e irritazione agli occhi, visione offuscata, dolore agli occhi e altri cambiamenti nella visione durante il trattamento (vedere anche paragrafo 4). Mekinist può causare problemi agli occhi inclusa cecità. Mekinist non è raccomandato se ha avuto un blocco della vena che drena l'occhio (occlusione della vena della retina). Informi immediatamente il medico se presenta i seguenti sintomi di problemi agli occhi: visione offuscata, perdita della vista o altri cambiamenti della vista, punti colorati nella visione o aloni (visione del bordo degli oggetti offuscato) durante il trattamento. Se necessario, il medico può decidere di sospendere il trattamento o di interromperlo del tutto.

Problemi al fegato

L'assunzione di Mekinist o dell'associazione di Mekinist e dabrafenib può causare problemi al fegato che possono progredire in condizioni gravi come epatite e insufficienza epatica, che possono essere fatali. Il medico la monitorerà periodicamente. Segni che il suo fegato può non lavorare correttamente includono:

- perdita di appetito
- sensazione di malessere (nausea)
- provare malessere (vomito)
- dolore allo stomaco (addome)
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero)
- urine di colore scuro
- prurito della pelle

Informi il medico il più presto possibile se manifesta uno di questi sintomi.

Problemi ai polmoni o a respirare

Informi il medico se ha problemi ai polmoni o a respirare, che includono difficoltà a respirare spesso accompagnate da tosse secca, fiato corto e stanchezza. Il medico può organizzarle un controllo della funzionalità dei polmoni prima di iniziare il trattamento con il medicinale.

Dolore ai muscoli

Mekinist può causare rottura dei muscoli (rabdomiolisi). **Informi il medico** il più presto possibile se manifesta uno di questi sintomi:

- dolore ai muscoli
- urine scure dovute ad un danno ai reni

Se necessario, il medico può decidere di sospendere il trattamento o di interromperlo del tutto.

➔ **Leggere le informazioni in 'Possibile effetti indesiderati gravi' nel paragrafo 4 di questo foglio.**

Foro nello stomaco o nell'intestino (perforazione)

L'assunzione di Mekinist o dell'associazione di Mekinist e dabrafenib può aumentare il rischio di sviluppare fori nella parete intestinale. Informi il medico il più presto possibile se avverte forte dolore all'addome.

Reazioni cutanee gravi

Sono state osservate reazioni cutanee gravi in persone che assumevano Mekinist in associazione con dabrafenib. Informi immediatamente il medico se nota cambiamenti alla pelle (vedere il paragrafo 4 per i sintomi di cui è necessario lei sia informato).

Malattia infiammatoria che colpisce soprattutto la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi

Una malattia infiammatoria che colpisce soprattutto la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi. Sintomi comuni della sarcoidosi possono includere tosse, respiro corto, ingrossamento dei linfonodi, disturbi visivi, febbre, stanchezza, dolore e gonfiore delle articolazioni e rigonfiamenti dolorosi sulla pelle. Informi il medico se presenta uno di questi sintomi.

Disturbi del sistema immunitario

Mekinist in associazione con dabrafenib può, in rari casi, causare una condizione (linfocitocitosi emofagocitica o HLH) in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti. I sintomi possono includere: ingrossamento del fegato e/o della milza, eruzione cutanea, ingrossamento dei linfonodi, problemi respiratori, facilità di comparsa dei lividi, anomalie ai reni e problemi al cuore. Informi immediatamente il medico se manifesta contemporaneamente più sintomi quali febbre, gonfiore delle ghiandole linfatiche, lividi o eruzione cutanea.

Sindrome da lisi tumorale

Se manifesta i seguenti sintomi, informi immediatamente il medico poiché questa può essere una condizione pericolosa per la vita: nausea, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari, crisi convulsive, intorbidimento dell'urina, diminuzione della produzione di urina e stanchezza. Queste possono essere causate da un gruppo di complicazioni metaboliche che possono verificarsi durante il trattamento del cancro e sono causate dai prodotti di degradazione delle cellule cancerose morenti (sindrome da lisi tumorale o TLS) e possono portare a cambiamenti nella funzionalità renale (vedere anche paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Mekinist non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni, eccetto negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni con melanoma.

Altri medicinali e Mekinist

Prima di iniziare il trattamento, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto, o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica. Tenga una lista dei medicinali che prende, in modo da mostrare al medico, al farmacista o all'infermiere quando prende un nuovo medicinale.

Mekinist con cibi e bevande

È importante prendere Mekinist a stomaco vuoto a causa degli effetti del cibo sull'assorbimento del medicinale nell'organismo (vedere paragrafo 3).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non è raccomandato l'uso di Mekinist durante la gravidanza.

- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Mekinist può avere un effetto dannoso sul bambino non ancora nato.
- Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo per il controllo delle nascite (contraccettivo) affidabile mentre sta prendendo Mekinist e per almeno 16 settimane dopo che ha smesso di prenderlo.

- I medicinali per il controllo delle nascite contenenti ormoni (come pillole, iniezioni o cerotti) possono non funzionare così bene mentre sta prendendo Mekinist in associazione a dabrafenib. È necessario utilizzare un altro efficace metodo per il controllo delle nascite se non vuole iniziare una gravidanza mentre sta prendendo questa associazione di medicinali. Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se inizia una gravidanza mentre sta assumendo Mekinist, informi immediatamente il medico.

Mekinist non è raccomandato durante l'allattamento con latte materno.

Non è noto se i componenti di Mekinist possano passare nel latte materno.

Se sta allattando con latte materno, o sta pianificando di farlo, deve informare il medico. Si raccomanda di non allattare con latte materno mentre sta assumendo Mekinist. Lei e il medico deciderete se prendere Mekinist o allattare.

Fertilità – uomini e donne

Mekinist può compromettere la fertilità negli uomini e nelle donne.

Assunzione di Mekinist con dabrafenib: Dabrafenib può ridurre permanentemente la fertilità maschile. Inoltre, gli uomini che assumono dabrafenib possono avere una conta spermatica ridotta che può non tornare ai livelli normali dopo che il trattamento verrà sospeso.

Prima di iniziare il trattamento con dabrafenib, parli con il medico delle opzioni per migliorare le sue possibilità di avere figli in futuro.

Se ha ulteriori dubbi sugli effetti di questo medicinale sulla fertilità, parli con il medico, il farmacista o l'infermiere.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Mekinist può avere effetti indesiderati che possono influire sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Eviti di guidare veicoli o di utilizzare macchinari se si sente stanco o debole, se ha problemi alla vista o se i suoi livelli di energia sono bassi.

Le descrizioni di questi effetti si possono trovare in altri paragrafi (vedere paragrafo 2 e 4). Legga tutte le informazioni su questo foglio per una guida.

Discuta con il medico, il farmacista o l'infermiere se non è sicuro di qualcosa. Anche la malattia, i sintomi e la situazione del trattamento possono avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

Mekinist contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Mekinist

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, l'infermiere o il farmacista.

Quanto prenderne

Adulti

- La dose raccomandata di Mekinist è di una compressa da 2 mg una volta al giorno indipendentemente dal peso corporeo.

Adolescenti (di età compresa tra 12 e 18 anni)

- Il medico deciderà la dose corretta di Mekinist per lei in base al suo peso corporeo.

Il medico può decidere di abbassare la dose se presenta effetti indesiderati.

Non prenda più Mekinist di quanto il medico le ha raccomandato, poiché ciò può aumentare il rischio di effetti indesiderati.

Come prenderlo

Deglutisca la compressa intera con un bicchiere pieno d'acqua.

Prenda Mekinist una volta al giorno, a stomaco vuoto (almeno 1 ora prima del pasto o 2 ore dopo il pasto). Questo significa che:

- dopo l'assunzione di Mekinist, deve aspettare almeno 1 ora prima di mangiare
- dopo aver mangiato, deve aspettare almeno 2 ore prima di prendere Mekinist.

Prenda Mekinist circa alla stessa ora ogni giorno.

Se prende più Mekinist di quanto deve

Se prende troppe compresse di Mekinist, contatti il medico, il farmacista o l'infermiere per un consiglio. Se possibile mostri loro la confezione di Mekinist e questo foglio.

Se dimentica di prendere Mekinist

Se si dimentica una dose e sono passate meno di 12 ore, la prenda non appena se lo ricorda.

Se si dimentica una dose e sono passate più di 12 ore, salti quella dose e prenda la dose successiva alla solita ora. Poi continui a prendere le compresse ad intervalli regolari come al solito.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Mekinist

Prenda Mekinist per tutto il tempo raccomandato dal medico. Non lo interrompa a meno che il medico l'avverta di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Come prendere Mekinist in associazione con dabrafenib

- Prenda Mekinist in associazione con dabrafenib seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Non modifichi la dose o interrompa il trattamento con Mekinist o dabrafenib senza che il medico, il farmacista o l'infermiere le dicano di farlo.
- Prenda **Mekinist una volta al giorno** e prenda **dabrafenib due volte al giorno**. Per lei può essere meglio prendere l'abitudine di assumere entrambi i medicinali alla stessa ora ogni giorno. Mekinist deve essere preso **o** con la dose del mattino di dabrafenib **o** con la dose serale di dabrafenib. Le dosi di dabrafenib devono essere assunte a circa 12 ore di distanza.
- Prenda Mekinist e dabrafenib a stomaco vuoto, almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto. Deglutisca la compressa o le capsule intere con un bicchiere pieno d'acqua.
- Se dimentica una dose di Mekinist o dabrafenib, la prenda non appena se ne ricorda. Non compensi la dose dimenticata e prenda direttamente la dose successiva quando prevista:
 - Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva di Mekinist, che deve essere assunto una volta al giorno.
 - Se mancano meno di 6 ore alla dose successiva di dabrafenib, che deve essere assunto due volte al giorno.
- Se prende troppe compresse di Mekinist o capsule di dabrafenib, contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. Se possibile, porti con sé le compresse di Mekinist e le capsule di dabrafenib. Se possibile, mostri loro la confezione di Mekinist e dabrafenib con i fogli illustrativi.
- Se manifesta effetti indesiderati il medico può decidere di ridurle la dose di Mekinist e dabrafenib. Prenda le dosi di Mekinist e dabrafenib seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possibili effetti indesiderati gravi

Condizioni del cuore

Mekinist può avere effetti su come il cuore pompa il sangue. È più probabile che ciò riguardi le persone che hanno un problema al cuore già esistente. Lei verrà controllato per qualsiasi problema al cuore mentre sta prendendo Mekinist. Segni e sintomi di problemi al cuore includono:

- sentire il cuore che batte forte, accelerato o che batte in modo irregolare
- capogiri
- stanchezza
- sensazione di confusione mentale
- respiro corto
- gonfiore alle gambe

Informi il medico il più presto possibile se ha uno di questi sintomi sia che essi si verifichino per la prima volta sia che essi peggiorino.

Pressione del sangue alta

Mekinist può causare pressione alta del sangue (ipertensione) di nuova insorgenza o che peggiora. Il medico o l'infermiere deve controllare la pressione del sangue durante il trattamento con Mekinist. Si rivolga al medico o all'infermiere immediatamente in caso di pressione del sangue alta o di peggioramento della pressione del sangue o se ha mal di testa grave, sensazione di stordimento o capogiri.

Problemi di sanguinamento

Mekinist può causare gravi problemi di sanguinamento, specialmente nel cervello o nello stomaco. Si rivolga al medico o all'infermiere per avere immediatamente assistenza medica se presenta qualsiasi insolito segno di sanguinamento che include:

- mal di testa, capogiri, o debolezza
- tosse con sangue o coaguli di sangue
- vomito contenente sangue o simile a dei fondi di caffè
- feci rosse o nere che sembrano catrame

Problemi agli occhi (di vista)

Mekinist può causare problemi agli occhi. Mekinist non è raccomandato se ha avuto un'occlusione della vena che drena l'occhio (occlusione della vena della retina). Il medico può raccomandare un esame dell'occhio prima di prendere Mekinist e mentre è in trattamento. Il medico può chiederle di interrompere l'assunzione di Mekinist o mandarla da uno specialista se sviluppa segni e sintomi nella vista che includono:

- perdita della vista
- rossore ed irritazione dell'occhio
- punti colorati nella visione
- alone (visione del bordo degli oggetti offuscato)
- visione offuscata

Modifiche della pelle

Sono state osservate reazioni cutanee gravi in persone che assumevano Mekinist in associazione con dabrafenib (frequenza non nota). Se nota qualcuna delle seguenti reazioni:

- chiazze rossastre sul tronco circolari o a forma di bersaglio, con vescicole centrali. Esfoliazione della pelle. Ulcere a bocca, gola, naso, genitali e occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simili a quelli influenzali (sindrome di Stevens-Johnson).
- eruzione cutanea estesa, febbre e linfonodi ingrossati (*DRESS-sindrome* o reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici).

➔ **interrompa l'uso del medicinale e contatti immediatamente il medico.**

Fino a 3 persone su 100 che assumono Mekinist in associazione con dabrafenib possono sviluppare un diverso tipo di cancro della pelle chiamato *carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)*. Altri possono sviluppare un tipo di cancro della pelle chiamato *carcinoma a cellule basali (BCC)*. Di solito, queste modificazioni della pelle restano localizzate e possono essere rimosse con la chirurgia e il trattamento con Mekinist e dabrafenib può essere continuato senza interruzioni.

Alcune persone che assumono Mekinist in associazione con dabrafenib possono anche notare la comparsa di nuovi melanomi. Questi melanomi vengono solitamente rimossi con la chirurgia e il trattamento con Mekinist e dabrafenib può essere continuato senza interruzioni.

Il medico le controllerà la pelle prima di iniziare il trattamento con dabrafenib, e in seguito mensilmente durante l'assunzione di dabrafenib e per 6 mesi dalla sua interruzione. Questo per cercare qualsiasi nuovo cancro della pelle.

Il medico inoltre le controllerà la testa, il collo, la bocca ed i linfonodi e lei verrà sottoposto regolarmente ad una scansione del torace e dello stomaco (chiamata TAC). Inoltre si sottoporrà ad esami di laboratorio. Questi esami servono a identificare un qualsiasi cancro, incluso il carcinoma a cellule squamose, che potesse svilupparsi nel suo corpo. È inoltre raccomandata l'esecuzione di un esame pelvico (per le donne) e anale prima e alla fine del trattamento.

Mekinist in monoterapia o in associazione con dabrafenib può causare eruzione cutanea o eruzione simile all'acne. Seguire le istruzioni del medico su cosa fare per aiutare a prevenire l'eruzione cutanea. Informi il medico o l'infermiere il più presto possibile se presenta uno di questi sintomi per la prima volta o se essi peggiorano.

Contatti il medico immediatamente se presenta una grave eruzione cutanea con uno dei seguenti sintomi: vesciche sulla pelle, vesciche o piaghe in bocca, desquamazione della pelle, febbre, rossore o gonfiore del viso o della pianta dei piedi.

Informi il medico o l'infermiere il più presto possibile se presenta qualsiasi eruzione cutanea o se ha un'eruzione che peggiora.

Dolore muscolare

Mekinist può provocare una rottura del muscolo (rabbdomiolisi). Informi il medico o l'infermiere se manifesta nuovi sintomi o se gli esistenti peggiorano che includono:

- dolore muscolare
- urine scure a causa di danno del rene

Problemi polmonari o di respirazione

Mekinist può causare infiammazione del polmone (polmonite o malattia interstiziale polmonare). Informi il medico o l'infermiere se ha qualsiasi sintomo polmonare o problemi di respirazione nuovi o che peggiorano inclusi:

- respiro corto
- tosse
- stanchezza

Disturbi del sistema immunitario

Informi immediatamente il medico se manifesta contemporaneamente più sintomi quali febbre, gonfiore delle ghiandole linfatiche, lividi o eruzione cutanea. Questi possono essere segni di una condizione (linfocitocitosi emofagocitica) in cui il sistema immunitario produce una quantità eccessiva rispetto al normale di cellule che combattono le infezioni, chiamate istiociti e linfociti, e che può causare vari sintomi, vedere paragrafo 2 (frequenza rara).

Sindrome da lisi tumorale

Informi immediatamente il medico se manifesta i seguenti sintomi: nausea, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari, crisi convulsive, intorbidimento dell'urina, diminuzione della produzione di urina e stanchezza. Questi possono essere i segni di una condizione derivante dalla rapida rottura delle cellule cancerose che in alcune persone può essere fatale (sindrome da lisi tumorale o TLS) vedere paragrafo 2 (frequenza non nota).

Se è recentemente stato trattato con radioterapia

In pazienti che hanno ricevuto **radioterapia** prima, durante o dopo il trattamento con Mekinist in associazione con dabrafenib può verificarsi un peggioramento degli effetti indesiderati del trattamento con radiazioni (frequenza comune). Questo può verificarsi nell'area trattata con radiazioni, come la pelle o la colonna vertebrale. Se si verifica, dopo radioterapia, un qualsiasi sintomo, che include, ma non si limita a:

- eruzione cutanea, vesciche, desquamazione o cambiamento di colore della pelle
 - dolore alla schiena
- **Informi il medico o l'infermiere immediatamente**

Possibili effetti indesiderati in pazienti che assumono Mekinist da solo

Gli effetti indesiderati che può manifestare con l'assunzione di Mekinist da solo sono i seguenti:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Pressione del sangue alta (ipertensione)
- Sanguinamento, in varie parti dell'organismo, che può essere lieve o grave
- Tosse
- Respiro corto
- Diarrea
- Nausea, vomito
- Stitichezza
- Dolore di stomaco
- Bocca secca
- Eruzione cutanea, eruzione simile all'acne, arrossamento del viso, pelle secca o prurito (vedere 'Modifiche della pelle' all'inizio del paragrafo 4)
- Perdita o assottigliamento inusuali dei capelli
- Mancanza di energia o sensazione di debolezza o stanchezza
- Gonfiore delle mani o dei piedi (edema periferico)
- Febbre

Effetti indesiderati molto comuni che possono manifestarsi nei suoi esami del sangue

- Esami del sangue anomali relativi al fegato

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Infiammazione dei follicoli piliferi della cute
- Alterazioni delle unghie come cambiamenti del letto ungueale, dolore alle unghie, infezione e gonfiore delle cuticole
- Infezione della pelle (cellulite)
- Eruzione cutanea con vesciche piene di pus (vedere anche 'Modifiche della pelle' all'inizio del paragrafo 4)
- Reazione allergica (ipersensibilità)

- Disidratazione (bassi livelli di acqua o fluidi)
- Visione offuscata
- Gonfiore attorno agli occhi
- Problemi di vista (vedere anche ‘Problemi agli occhi (di vista)’ all’inizio del paragrafo 4)
- Cambiamenti nel modo in cui il cuore pompa il sangue (disfunzione ventricolare sinistra) (vedere anche ‘Condizioni del cuore’ all’inizio del paragrafo 4)
- Frequenza cardiaca più bassa del normale e/o diminuzione della frequenza cardiaca
- Gonfiore tissutale localizzato
- Infiammazione del polmone (polmonite o malattia interstiziale polmonare)
- Dolore alla bocca o ulcere della bocca, infiammazione delle membrane mucose
- Arrossamento, screpolatura o fissurazione della pelle
- Mani e piedi rossi e doloranti
- Gonfiore del viso
- Infiammazione della mucosa
- Sensazione di debolezza
- Condizione che colpisce i nervi e che può causare dolore, perdita di sensibilità o formicolio alle mani e ai piedi e/o debolezza muscolare (neuropatia periferica)

Effetti comuni che possono manifestarsi nei suoi esami del sangue

- Diminuzione dei globuli rossi (anemia), esami del sangue anomali relativi alla creatina fosfochinasi, un enzima che si trova soprattutto nel cuore, nel cervello e nei muscoli scheletrici

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Gonfiore dell’occhio causato da fuoriuscita di liquido (corioretinopatia) (vedere anche ‘Problemi agli occhi (di vista)’ all’inizio del paragrafo 4)
- Gonfiore dei nervi nella parte posteriore dell’occhio (papilledema) (vedere anche ‘Problemi agli occhi (di vista)’ all’inizio del paragrafo 4)
- Separazione della membrana sensibile alla luce nella parte posteriore dell’occhio (la retina) dai suoi strati di supporto (distacco della retina) (vedere anche ‘Problemi agli occhi (di vista)’ all’inizio del paragrafo 4)
- Occlusione della vena che drena l’occhio (occlusione della vena della retina) (vedere anche ‘Problemi agli occhi (di vista)’ all’inizio del paragrafo 4)
- Cuore che pompa in maniera meno efficiente, causando respiro corto, estrema stanchezza e gonfiore delle caviglie e delle gambe (insufficienza cardiaca)
- Un foro (perforazione) nello stomaco o nell’intestino
- Infiammazione dell’intestino (colite)
- Rottura del muscolo che può causare dolore muscolare e danno del rene (rabdomiolisi)

Non nota (la frequenza non può essere valutata dai dati disponibili):

- Battito cardiaco irregolare (blocco atrioventricolare)

Effetti indesiderati quando Mekinist e dabrafenib vengono assunti insieme

Durante l’assunzione di Mekinist e dabrafenib insieme si può manifestare uno degli effetti indesiderati elencati sopra, anche se la frequenza può cambiare (aumentare o diminuire).

Può inoltre manifestare **effetti indesiderati aggiuntivi dovuti all’assunzione di dabrafenib** insieme a Mekinist, elencati di seguito.

Informi quanto prima il medico se manifesta uno di questi effetti indesiderati, sia per la prima volta sia se si aggravano.

Legga il foglio illustrativo di dabrafenib per dettagli sugli effetti indesiderati che può manifestare durante l’assunzione di questo medicinale.

Gli effetti indesiderati che può manifestare durante l'assunzione di Mekinist in associazione con dabrafenib sono i seguenti:

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10):

- Infiammazione del naso e della gola
- Infezione del tratto urinario
- Diminuzione dell'appetito
- Mal di testa
- Capogiri
- Pressione del sangue alta (ipertensione)
- Sanguinamento, in varie parti del corpo, che può essere da lieve a grave (emorragia)
- Tosse
- Mal di stomaco
- Stipsi
- Diarrea
- Nausea, vomito
- Eruzione della pelle (eruzione cutanea), pelle secca, prurito, arrossamento della pelle
- Problemi simili all'acne (dermatite acneiforme)
- Dolore alle articolazioni, dolore ai muscoli, o dolore alle mani e ai piedi
- Spasmi muscolari
- Mancanza di energie, sentirsi deboli
- Brividi
- Gonfiore di mani o piedi (edema periferico)
- Febbre
- Malattia simil-influenzale

Effetti indesiderati molto comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue

- Risultati anomali degli esami di laboratorio relativi al fegato
- Bassi livelli di globuli bianchi (neutropenia)
- Diminuzione del numero dei globuli rossi (anemia)

Effetti indesiderati comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 10):

- Effetti a carico della pelle inclusa infezione della pelle (cellulite), infiammazione dei follicoli piliferi, disturbi delle unghie come modifiche del letto dell'unghia, dolore alle unghie, infezione e gonfiore delle cuticole, eruzione cutanea con vescicole piene di pus, carcinoma cutaneo a cellule squamose (un tipo di cancro della pelle), papilloma (un tipo di tumore della pelle che solitamente non è pericoloso), escrescenze simili a verruche, aumento della sensibilità della pelle all'esposizione al sole (vedere anche 'Modifiche della pelle' all'inizio del paragrafo 4)
- Disidratazione (bassi livelli di acqua o fluidi)
- Visione offuscata, problemi di vista, infiammazione dell'occhio (uveite)
- Cuore che pompa in modo meno efficiente
- Frequenza cardiaca più bassa del normale e/o diminuzione della frequenza cardiaca (bradicardia)
- Pressione del sangue bassa (ipotensione)
- Gonfiore tissutale localizzato
- Infiammazione del polmone (polmonite)
- Fiato corto
- Bocca secca
- Dolore alla bocca o ulcere in bocca, infiammazione delle membrane mucose
- Pelle infiammata e squamosa (dermatite esfoliativa)
- Ispessimento dello strato esterno della pelle (ipercheratosi), aree di pelle ispessita o pelle squamosa e con croste (cheratosi attinica), screpolature o lesioni della pelle
- Aumento della sudorazione, sudorazione notturna
- Inusuale perdita o assottigliamento dei capelli
- Mani e piedi rossi e doloranti

- Infiammazione dello strato di grasso sotto la pelle (panniculite)
- Insufficienza renale
- Grave diminuzione della produzione di urina (danno renale acuto)
- Infiammazione della mucosa
- Gonfiore del viso
- Condizione che colpisce i nervi e che può causare dolore, perdita di sensibilità o formicolio alle mani e ai piedi e/o debolezza muscolare (neuropatia periferica)

Effetti indesiderati comuni che possono rendersi evidenti dall'esame del sangue:

- Diminuzione del numero di piastrine (cellule che aiutano il sangue a coagulare), e di un tipo di globuli bianchi (leucopenia)
- Bassi livelli di sodio (iponatremia) o fosfato (ipofosfatemia) nel sangue
- Aumento dei livelli di zucchero nel sangue
- Aumento della creatinfosfochinasi, un enzima che si trova soprattutto in cuore, cervello e muscoli scheletrici
- Aumento di alcune sostanze (enzimi) prodotte dal fegato

Effetti indesiderati non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- Insorgenza di un nuovo tumore della pelle (melanoma)
- Fibromi penduli (porri)
- Reazioni allergiche (ipersensibilità)
- Modifiche agli occhi che includono gonfiore degli occhi causato da perdita di liquidi (corioretinopatia), separazione della membrana posteriore dell'occhio sensibile alla luce (la retina) dal suo strato di supporto (distacco della retina) e gonfiore intorno agli occhi.
- Mancanza di respiro, difficoltà respiratorie in posizione sdraiata, gonfiore dei piedi o delle gambe, segni che il muscolo cardiaco non pompa il sangue come dovrebbe (insufficienza cardiaca)
- Affaticamento, sensazione di sazietà o gonfiore, palpitazioni cardiache, perdita di appetito, nausea, ridotta capacità di esercizio, mancanza di respiro, gonfiore, segni di cambiamenti nel modo in cui il cuore pompa (disfunzione ventricolare sinistra)
- Battito cardiaco irregolare (blocco atrioventricolare)
- Un foro (perforazione) nello stomaco o nell'intestino (perforazione gastrointestinale)
- Infiammazione del pancreas
- Infiammazione dell'intestino (colite)
- Malattia infiammatoria che colpisce soprattutto la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi (sarcoidosi)
- Macchie o ulcere della cute in rilievo, dolorose, di colore da rosso a rosso scuro localizzate principalmente su braccia, gambe, viso e collo, accompagnate da febbre (segni di dermatosi neutrofila febbrile acuta)
- Rottura anomala delle fibre muscolari che causa dolore, febbre, urine rosso-marroni (rabbdomiolisi)

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino a 1 persona su 1 000)

- Tosse, difficoltà respiratorie, respiro doloroso (malattia polmonare interstiziale)
- Infiammazione dei reni (nefrite)

Non nota (la frequenza non può essere valutata dai dati disponibili):

- Infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite), che può causare affanno, febbre, palpitazioni e dolore al petto
- Reazioni cutanee localizzate nei tatuaggi

Effetti indesiderati aggiuntivi negli adolescenti

Effetti indesiderati molto comuni (possono riguardare più di 1 persona su 10)

- Aumento di peso (aumento di peso anormale)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Mekinist

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Tenere il flacone ben chiuso contiene dessiccante (piccolo contenitore cilindrico).

Prima dell'apertura: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Dopo l'apertura: conservare a non più di 30°C. Usare entro 30 giorni dall'apertura.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Mekinist

- Il principio attivo è trametinib. Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsulfossido equivalente a 0,5 mg o 2 mg di trametinib.
- Gli altri componenti sono:
 - Compressa: mannitolo (E421), cellulosa microcristallina (E460), ipromellosa (E464), croscarmellosa sodica (E468), magnesio stearato (E470b), sodio laurilsolfato e biossido di silice colloidale (E551).
 - Rivestimento: ipromellosa (E464), titanio biossido (E171), polietilen glicole, ossido di ferro giallo (E172) (per le compresse da 0,5 mg), polisorbato 80 (E433) e ossido di ferro rosso (E172) (per le compresse da 2 mg).

Descrizione dell'aspetto di Mekinist e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Mekinist da 0,5 mg, sono di colore giallo, di forma ovale modificata, biconvesse, con impresso il logo aziendale su un lato e 'TT' sul lato opposto.

Le compresse rivestite con film di Mekinist da 2 mg, sono di colore rosa, di forma rotonda, biconvesse, con impresso il logo aziendale su un lato e 'LL' sul lato opposto.

Le compresse rivestite con film sono fornite in flaconi opachi di plastica, di colore bianco, con tappo a vite in plastica. Un flacone contiene 7 o 30 compresse.

I flaconi includono anche un gel essiccante di silice in un piccolo contenitore a forma di cilindro. L'essiccante deve essere tenuto dentro il flacone e non deve essere ingerito.

Titolare dell'autorizzazione in commercio

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

Produttore

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
Spagna

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberga
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.