

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 0,5 mg trametinibo (*trametinibum*).

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 2 mg trametinibo (*trametinibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Geltonos spalvos, modifikuoto ovalo formos, abipus išgaubtos, plėvele dengtos, maždaug 5,0 x 9,0 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas įmonės logotipas, o kitoje – „TT“.

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės

Rožinės spalvos, apvalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos, maždaug 7,6 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas įmonės logotipas, o kitoje – „LL“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Melanoma

Trametinibas, vartojamas monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota nerezekuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Klinikinis trametinibo monoterapijos veiksmingumas pacientams, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, neįrodytas (žr. 5.1 skyrių).

Adjuvantinis melanomos gydymas

Trametinibas derinyje su dabrafenibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Trametinibas, vartojamas derinyje su dabrafenibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuotas progresavęs nesmulkialąstelinis plaučių vėžys su BRAF V600 mutacija, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą trametinibu turi pradėti ir prižiūrėti tik gydytojas, turintis vaistinių preparatų vėžiui gydyti skyrimo patirties.

Prieš vartojant trametinibą, pacientams patvirtintais tyrimais turi būti nustatyta BRAF V600 mutacija.

Dozavimas

Rekomenduojama trametinibo, vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą. Rekomenduojama kartu su trametinibu vartojamo dabrafenibo dozė yra 150 mg du kartus per parą.

Gydymo trukmė

Rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi trametinibu tol, kol gydymas tampa nenaudingas arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 2 lentelę). Skiriant adjuvantiniam melanomos gydymui, pacientai turi būti gydomi 12 mėnesių laikotarpiu, išskyrus atvejus, kai liga recidyvuoja arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleistos dozės

Praleidus trametinibo dozę, ją reikia išgerti tik tuo atveju, jeigu yra likę daugiau kaip 12 valandų iki kitos pagal gydymo planą numatytos dozės.

Praleidus kartu su trametinibu vartojamo dabrafenibo dozę, ją reikia išgerti tik tuo atveju, jeigu yra likę daugiau kaip 6 valandos iki kitos pagal gydymo planą numatytos dabrafenibo dozės.

Dozės keitimas

Gydant nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę, pertraukti gydymą arba gydymą nutraukti (žr. 1 ir 2 lenteles).

Jei pasireiškia nepageidaujama reakcija odos plokščiakūstelinė karcinoma (oPLK) ar nauja pirminė melanoma, dozės keisti nerekomenduojama (daugiau informacijos pateikiama dabrafenibo PCS).

1 lentelė Rekomenduojamas dozės lygmens sumažinimas

Dozės lygmuo	Trametinibo dozė Vartojamas monoterapijai arba kartu su dabrafenibu	Dabrafenibo dozė* Tik jei vartojamas kartu su trametinibu
Pradinė dozė	2 mg vieną kartą per parą	150 mg du kartus per parą
1-asis dozės sumažinimas	1,5 mg vieną kartą per parą	100 mg du kartus per parą
2-asis dozės sumažinimas	1 mg vieną kartą per parą	75 mg du kartus per parą
3-asis dozės sumažinimas (tik kombinuotojo gydymo atveju)	1 mg vieną kartą per parą	50 mg du kartus per parą
Trametinibo dozės mažinti iki mažesnės kaip 1 mg vieną kartą per parą nerekomenduojama (vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu). Vartojant derinyje su trametinibu, dabrafenibo dozės mažinti iki mažesnės kaip 50 mg du kartus per parą nerekomenduojama.		
*Dozavimo instrukcijos dabrafenibo vartojant monoterapijai pateikiamos dabrafenibo PCS skyriuje "Dozavimas ir vartojimo metodas".		

2 lentelė Dozės keitimo planas pagal bet kokių nepageidaujamų reakcijų laipsnį (išskyrus karščiavimą)

Laipsnis (CTCAE)*	Rekomenduojamas trametinibo dozės keitimas Vartojamas monoterapijai arba derinyje su dabrafenibu
1-ojo arba 2-ojo laipsnio (toleruojamas)	Tęsti gydymą ir stebėti, atsižvelgiant į klinikines indikacijas.
2-ojo (netoleruojamas) arba 3-čiojo laipsnio	Pertraukti gydymą iki tol, kol toksinis poveikis susilpnės nuo 0 iki 1-ojo laipsnio ir sumažinti vienu dozės lygmeniu atnaujinus gydymą.
4-ojo laipsnio	Vartojimą nutraukti visam laikui arba gydymą pertraukti iki tol, kol toksinis poveikis susilpnės iki 0-1-ojo laipsnio ir sumažinti vienu dozės lygmeniu atnaujinus gydymą.
* Klinikinių nepageidaujamų reakcijų intensyvumas laipsniuojamas pagal 4-osios versijos bendrosios nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl., <i>the Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]</i>)	

Veiksmingai gydant asmeniui pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, dozę galima apgalvotai didinti tokiais pat dozės didinimo intervalais, kaip ir dozės mažinimo atveju. Negalima vartoti didesnės kaip 2 mg trametinibo dozės vieną kartą per parą.

Karščiavimas

Jei paciento kūno temperatūra tampa $\geq 38^{\circ}\text{C}$, gydymą būtina nutraukti (kai trametinibo vartojama monoterapijai ir derinyje su dabrafenibu). Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima nutraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas apsvaistytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Reikia įvertinti, ar pacientui nėra infekcinės ligos požymių ir simptomų ir, jei reikia, gydyti laikantis vietinės praktikos (žr. 4.4 skyrių). Trametinibo arba trametinibo derinyje su dabrafenibu turi būti skiriama iš naujo, jei pacientui simptomai nepasikartojo bent 24 valandas arba 1) tokia pačia doze ar 2) sumažinus vienu dozės lygmeniu, jei karščiavimas buvo pasikartojantis ir (arba) lydimas kitų sunkių simptomų, įskaitant dehidraciją, hipotenziją ar inkstų nepakankamumą.

Jei su gydymu susijęs toksinis poveikis pasireiškia trametinibo vartojant derinyje su dabrafenibu, būtina vienu metu mažinti abiejų vaistinių preparatų dozę arba sustabdyti ar nutraukti gydymą jais. Toliau nurodytos išimtys, kai reikia keisti tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozę, pasireiškus

uveitui, ne odos vėžiui su RAS mutacija (toks poveikis visų pirma būna susijęs su dabrafenibu), kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimui, tinklainės venų užakimui (TVU), tinklainės pigmento epitelio atšokai (TPEA) ir intersticinei plaučių ligai (IPL)/pneumonitui (toks poveikis visų pirma būna susijęs su trametinibu).

Dozės keitimo išimtys (kai mažinama tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozė) atrinktoms nepageidaujamoms reakcijoms

Uveitas

Jei pasireiškia uveitas, dozės nereikia keisti tol, kol akies uždegimą galima kontroliuoti taikant gydymą lokalaus poveikio vaistiniais preparatais. Jei uveitas į gydymą oftalmologiniais vietinio poveikio vaistiniais preparatais nereaguoja, dabrafenibo vartojimas turi būti iki išnyks akies uždegimas ir tada atnaujintas sumažinus dozę vienu dozės lygmeniu. Trametinibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama derinyje su dabrafenibu.

Ne odos vėžys su RAS mutacija

Prieš tęsiant pacientų, kuriems pasireiškia ne odos vėžys su RAS mutacija, gydymą, būtina įvertinti riziką ir naudą. Trametinibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama derinyje su dabrafenibu.

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Trametinibo vartojimą reikia pertraukti pacientams, kuriems pasireiškia simptomų nesukeliantis absoliutus KSIF sumažėjimas > 10 %, palyginti su pradiniu, ir išstūmimo frakcija yra mažesnė už įstaigos mažiausiąją normos ribą (MNR) (žr. 4.4 skyrių). Jei kartu su trametinibu vartojama dabrafenibo, jo dozės keisti nereikia. Sunormalėjus KSIF, gydymą trametinibu galima atnaujinti, bet dozę reikia sumažinti vienu dozės lygmeniu, atidžiai stebint (žr. 4.4 skyrių).

Trametinibo vartojimą reikia nutraukti visam laikui, jeigu pasireiškia 3–čiojo arba 4–jo laipsnio kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas arba kliniškai reikšmingas KSIF sumažėjimas, kuris nesunormalėja per 4 savaites (žr. 4.4 skyrių).

Tinklainės venų užakimas (TVU) ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (TPEA)

Jeigu pacientai kuriuo nors gydymo trametinibu laikotarpiu praneša apie naujus regėjimo sutrikimus, pavyzdžiui, apie pasireiškusius centrinio matymo sumažėjimą, miglotą matymą arba apakimą, rekomenduojama nedelsiant atlikti oftalmologinį tyrimą. Pacientams, kuriems diagnozuojamas TVU, turi visam laikui nutraukti gydymą trametinibu (vartojamu tiek monoterapijai, tiek derinyje su dabrafenibu). Jei kartu su trametinibu vartojama dabrafenibo, jo dozės keisti nereikia. Jeigu diagnozuojama TPEA, reikia keisti trametinibo dozę pagal toliau esančioje 3 lentelėje pateiktą planą (žr. 4.4 skyrių).

3 lentelė Trametinibo dozės keitimo rekomendacijos TPEA atveju

1-ojo laipsnio TPEA	Tęsti gydymą ir kiekvieną mėnesį įvertinti tinklainę, kol būklė palengvėja. Jeigu TPEA sunkėja, laikytis toliau pateiktų instrukcijų ir susilaikyti nuo trametinibo vartojimo ne ilgiau kaip 3 savaites.
2-3-čiojo laipsnio TPEA	Susilaikyti nuo trametinibo vartojimo ne ilgiau kaip 3 savaites.
2-3-čiojo laipsnio TPEA, kuri per 3 savaites palengvėja iki 0-1-ojo laipsnio	Atnaujinti trametinibo vartojimą, skiriant mažesnę dozę (sumažinti 0,5 mg), arba nutraukti trametinibo vartojimą pacientams, kurie vartojo 1 mg trametinibo paros dozę.
2-3-čiojo laipsnio TPEA, kuri per 3 savaites nepalengvėja bent iki 1-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą trametinibu.

Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

Reikia susilaikyti nuo trametinibo vartojimo pacientams, kuriems įtariama IPL arba pneumonitas, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuoja plaučių sutrikimo simptomai ir tyrimų

duomenys, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo. Reikia visam laikui nutraukti gydymą trametinibu pacientams, kuriems yra diagnozuota su gydymu susijusi IPL arba pneumonitas. Jei kartu su trametinibu vartojama dabrafenibo, pasireiškus IPL ar pneumonitui, dabrafenibo dozės keisti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų apie pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gydymą trametinibu nėra, todėl galimo poreikio keisti pradinę dozę nustatyti negalima. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, trametinibo (monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu) turi būti vartojama atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia. Turimi klinikinės farmakologijos tyrimo duomenys rodo, kad vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas daro ribotą poveikį trametinibo ekspozicijai (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, trametinibo (monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu) turi būti vartojama atsargiai.

Ne europidų rasės pacientai

Trametinibo vartojimo saugumas ir veiksmingumas ne europidų rasės pacientams neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Pradinės dozės vyresniems kaip 65 metų pacientams keisti nereikia. Vyresniems kaip 65 metų pacientams gali prireikti dažniau keisti dozę (žr. pirmiau pateiktas 1 ir 2 lenteles) (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Trametinibo tablečių saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) neištirti. Duomenų nėra. Su gyvūnų jaunikliais atliktų tyrimų rezultatai parodė nepageidaujamą trametinibo poveikį, kurio nebuvo stebėta suaugusiems gyvūnams (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Trametinibo reikia vartoti per burną, užgeriant pilna stikline vandens. Tablečių negalima kramtyti arba traiškyti ir jas reikia vartoti be maisto, bent 1 valandą iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio.

Trametinibo dozę rekomenduojama išgerti panašiu laiku kiekvieną dieną. Jei vartojamas trametinibo ir dabrafenibo derinys, trametinibo dozę būtina gerti kartą per parą kasdien tuo pačiu metu arba su rytine, arba su vakarine dabrafenibo doze.

Jeigu pacientas vemia po trametinibo išgėrimo, dozės dar kartą gerti negalima, bet reikia išgerti kitą dozę pagal gydymo planą numatytu laiku.

Informacijos apie dabrafenibo vartojimo metodą, kai kartu vartojama trametinibo, žiūrėti dabrafenibo PCS.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jei trametinibo vartojama derinyje su dabrafenibu, prieš gydymo pradžią reikia perskaityti dabrafenibo PCS. Papildomos informacijos apie su gydymu dabrafenibu susijusius perspėjimus ir atsargumo priemones pateikiama dabrafenibo PCS.

BRAF V600 tyrimas

Trametinibo vartojimo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių melanomoje nenustatyta BRAF V600 mutacija, neištirti.

Trametinib monoterapijos palyginimas su gydymu BRAF inhibitoriais

Klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems buvo diagnozuota nerezekutuota arba metastazinė melanoma su aptikta BRAF V600 mutacija, metu monoterapija trametinibu nebuvo palyginta su gydymu BRAF inhibitoriumi. Remiantis kryžminiu būdu atlikto tyrimo palyginimais, bendrojo išgyvenimo ir išgyvenimo ligai neprogresuojant duomenys parodė panašų gydymo trametinibu ir gydymo BRAF inhibitoriais veiksmingumą. Vis dėlto bendrasis atsako dažnis pacientams, gydytiems trametinibu, buvo mažesnis už pacientų, kurie buvo gydyti BRAF inhibitoriais, rodmenis.

Trametinibo ir dabrafenibo derinys pacientams, kurių melanoma progresavo vartojant BRAF inhibitoriaus

Duomenų apie pacientų, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, gydymą dabrafenibo ir trametinibo deriniu yra nedaug. Duomenys rodo, kad šiems pacientams derinio veiksmingumas bus mažesnis (žr. 5.1 skyrių). Todėl prieš pradedant anksčiau BRAF inhibitoriais gydytų pacientų gydymą deriniu, būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Vaistinių preparatų vartojimo seka gydant pacientus, kurių liga progresavo gydant BRAF inhibitoriumi, nenustatyta.

Naujai atsiradęs vėžys

Trametinibo vartojant derinyje su dabrafenibu, gali atsirasti naujas vėžys (odos ir ne odos).

Odos piktybiniai navikai

Odos plokščialąstelinė karcinoma (oPLK)

Gauta pranešimų apie oPLK (įskaitant keratoakantomą) atvejus pacientams, gydytiems trametinibu derinyje su dabrafenibu. Pasireiškusią oPLK galima gydyti atliekant eksciziją, gydymo keisti nereikia. Žr. dabrafenibo PCS (4.4 skyrių).

Nauja pirminė melanoma

Gauta pranešimų apie naujos pirminės melanomos atsiradimą pacientams, gydytiems trametinibu derinyje su dabrafenibu. Atsiradusią naują pirminę melanomą galima gydyti atliekant eksciziją, gydymo keisti nereikia. Žr. dabrafenibo PCS (4.4 skyrių).

Ne odos piktybiniai navikai

Atsižvelgiant į veikimo mechanizmą, dabrafenibas gali didinti ne odos vėžio su RAS mutacija riziką. Jei kartu su trametinibu vartojama dabrafenibo, žr. dabrafenibo PCS (4.4 skyrių). Jei atsiranda vėžys su RAAS mutacija, kartu su dabrafenibu vartojamo trametinibo dozės keisti nereikia.

Kraujavimas

Pacientams, vartojantiems trametinibo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, buvo kraujavimo reiškinių, įskaitant didžiuosius kraujavimo reiškinius ir mirtiną kraujavimą (žr. 4.8 skyrių). Tokių reiškinių pasireiškimo rizika pacientams, kuriems yra mažas trombocitų kiekis (< 75 000), nenustatyta, kadangi šie pacientai į klinikinį tyrimą nebuvo įtraukti. Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu vartojama trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų arba antikoagulantų. Jeigu pasireiškia kraujavimas, pacientus reikia gydyti pagal klinikines indikacijas.

KSIF sumažėjimas / kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Buvo pranešta, kad trametinibas (vartojamas monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu) mažina KSIF (žr. 4.8 skyrių). Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmasis kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, širdies nepakankamumas ir KSIF sumažėjimas, mediana buvo nuo 2 iki 5 mėnesių.

Trametinibą vartoti reikia atsargiai pacientams, kurių kairiojo skilvelio funkcija yra sutrikusi. Pacientai, kuriems buvo diagnozuotas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas, II, III arba IV klasės širdies nepakankamumas pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją, ūminis koronarinis sindromas per praėjusius 6 mėnesius, kliniškai reikšmingos nekontroliuojamos aritmijos ir nekontroliuojama hipertenzija, buvo pašalinti iš klinikinių tyrimų, todėl vartojimo saugumas šios populiacijos pacientams nežinomas. Reikia įvertinti visų pacientų KSIF prieš pradedant gydymą trametinibu, praėjus vienam mėnesiui nuo gydymo pradžios ir vėliau maždaug kas 3 mėnesius gydymo metu (apie dozės keitimą žr. 4.2 skyriuje).

Gauta atsitiktinių pranešimų apie miokardito sukeltą ūminę, sunkią kairiojo skilvelio disfunkciją pacientams, vartojantiems trametinibo kartu su dabrafenibu. Nutraukus gydymą, pastebėtas pilnas pasveikimas. Gydytojai turi įspėti apie galimą miokarditą pacientus, kuriems atsiranda ar pasunkėja su širdimi susiję požymiai ar simptomai.

Karščiavimas

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie karščiavimą trametinibo vartojant monoterapijai ar kartu su dabrafenibu (žr. 4.8 skyrių). Karščiavimo dažnis ir sunkumas padidėjo kombinuotojo gydymo metu (žr. dabrafenibo PCS 4.4 skyrių). Pacientams, trametinibo vartojantiems kartu su dabrafenibu, karščiavimas gali pasireikšti kartu su sunkiu sąstingiu, dehidracija ir hipotenzija, kuri kai kuriais atvejais gali sukelti ūminį inkstų nepakankamumą.

Jeigu paciento kūno temperatūra yra $\geq 38^{\circ}\text{C}$, gydymą (trametinibo monoterapija ir derinyje su dabrafenibu) reikia pertraukti (žr. 5.1 skyrių). Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima pertraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas apsvaistytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Išnykus karščiavimui, gydymą galima vėl atnaujinti. Jeigu karščiavimas yra susijęs su kitais sunkiais požymiais ar simptomais, nustojus karščiuoti, jeigu tinka pagal klinikinę paciento būklę, gydymą reikia atnaujinti, skiriant vartoti mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

Hipertenzija

Buvo pranešta apie su trametinibo (vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu) vartojimu susijusį kraujospūdžio padidėjimą pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo hipertenzija arba hipertenzijos nebuvo (žr. 4.8 skyrių). Kraujospūdį reikia išmatuoti gydymo pradžioje ir matuoti gydymo trametinibu metu, hipertenziją reguliuojant tinkamais įprastais gydymo būdais.

Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas

III fazės tyrimo duomenimis, 2,4 % (5 iš 211) trametinibo monoterapija gydytų pacientų pasireiškė IPL arba pneumonitas. Visiems penkiems pacientams prireikė gydymo ligoninėje. Laikotarpio, po kurio pasireiškė pirmieji IPL arba pneumonito reiškiniai, mediana truko 160 parų (kitimo sritis nuo 60 iki 172 parų). Tyrimų MEK115306 ir MEK116513 metu pneumonitas ar IPL atsirado atitinkamai $< 1\%$ (2 iš 209) ir 1% (4 iš 350) pacientų, gydytų trametinibu derinyje su dabrafenibu (žr. 4.8 skyrių).

Reikia susilaikyti nuo trametinibo vartojimo pacientams, kuriems įtariama IPL arba pneumonitas, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuoja plaučių sutrikimo simptomai ir tyrimų duomenys, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo. Pacientų, kuriems yra diagnozuota su gydymu susijusi IPL arba pneumonitas,

gydymą trametinibu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 skyrių). Jei trametinibo vartojama derinyje su dabrafenibu, gydymą dabrafenibu galima tęsti vartojant tokią pačią dozę.

Regėjimo sutrikimas

Vartojant trametinibo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, gali pasireikšti sutrikimų, susijusių su regėjimo sutrikimu, įskaitant TPEA ir TVU. Klinikinių trametinibo tyrimų metu gauta pranešimų apie tokius simptomus, kaip neaiškus matymas, regėjimo aštrumo sumažėjimas ir kitus regėjimo reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu pranešta ir apie uveito bei iridociklito atvejus pacientams, trametinibu gydytiems derinyje su dabrafenibu.

Trametinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurie turi TVU anamnezę. Trametinibo vartojimo saugumas tiriamiesiems, turintiems predispozicijos TVU veiksnių, įskaitant nekontroliuojamą glaukomą ar akių hipertenziją, nekontroliuojamą hipertenziją, nekontroliuojamą cukrinį diabetą arba anksčiau pasireiškusius pernelyg didelio klampumo ar pernelyg didelio krešamumo (trombofilijos) sindromus, nenustatytas.

Rekomenduojama nedelsiant atlikti oftalmologinį ištyrimą pacientams, kurie bet kuriuo gydymo trametinibu laikotarpiu praneša apie naujus regėjimo sutrikimus, pavyzdžiui: apie sumažėjusį centrinį matymą, neryškų matymą arba apakimą. Diagnozuojant TPEA, dozę reikia keisti pagal 3 lentelėje pateiktą planą (žr. 4.2 skyrių); jei diagnozuojamas uveitas, žr. dabrafenibo PCS 4.4 skyrių. Pacientams, kuriems diagnozuojamas TVU, gydymas trametinibu turi būti nutrauktas visam laikui. Jei diagnozuojama TVU ar TPEA, derinyje su trametinibu vartojamo dabrafenibo dozės keisti nereikia. Jei diagnozuojamas uveitas, derinyje su dabrafenibu vartojamo trametinibo dozės keisti nereikia.

Išbėrimas

Išbėrimas buvo stebėtas maždaug 60 % pacientų trametinibo monoterapijos tyrimų metu ir maždaug 24 % pacientų, kurie vartojo trametinibo ir dabrafenibo derinį (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio ir dėl jų neprisireikė jokių dozės vartojimo pertraukų arba dozės sumažinimo.

Rabdomiolizė

Buvo pranešta apie rabdomiolizės atvejus pacientams, trametinibo vartojusiems monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu (žr. 4.8 skyrių). Kai kuriais atvejais pacientai ir toliau galėjo būti gydomi trametinibu. Sunkesniais atvejais prireikė gydymo ligoninėje, teko pertraukti arba visam laikui nutraukti trametinibo arba trametinibo ir dabrafenibo derinio vartojimą. Pasireiškus rabdomiolizės požymiams ar simptomams, būtinas tinkamas klinikinės būklės įvertinimas ir turi būti skiriamas gydymas pagal indikacijas.

Inkstų nepakankamumas

Nustatyta inkstų nepakankamumo atvejų pacientams, klinikinių tyrimų metu trametinibo vartojusiems derinyje su dabrafenibu. Žr. dabrafenibo PCS (4.4 skyrių).

Pankreatitas

Pranešta apie pankreatito atvejus pacientams, klinikinių tyrimų metu trametinibo vartojusiems derinyje su dabrafenibu. Žr. dabrafenibo PCS (4.4 skyrių).

Kepenų reiškiniai

Klinikinių trametinibo (vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu) tyrimų metu buvo pranešta apie kepenų nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama, kad pradėjus gydymą trametinibu (monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu), pirmuosius 6 mėnesius trametinibu

gydomų pacientų kepenų funkcija būtų tiriama kas keturias savaites. Vėliau kepenų būklę galima tirti, atsižvelgiant į klinikinės indikacijas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Daugiausia trametinibo eliminuojama metabolizmo ir ekskrecijos su tulžimi būdais, todėl pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, trametinibą vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Giliųjų venų trombozė (GVT)/plaučių embolija (PE)

Pacientams, vartojantiems trametinibo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, gali pasireikšti plaučių embolija ar giliųjų venų trombozė. Jei pacientui atsiranda plaučių embolijos ar giliųjų venų trombozės simptomų, pvz., dusulys, krūtinės skausmas arba rankų ar kojų patinimas, būtina nedelsiant kreiptis į medikus. Jei pasireiškia gyvybei pavojinga plaučių embolija, gydymą trametinibu ir dabrafenibu būtina nutraukti visam laikui.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinyje su trametinibu, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso–Džonsono sindromą, ir vaistinių preparatų reakciją su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Prieš pradėdant gydymą, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti odos reakcijas. Jei atsiranda požymių ir simptomų, galinčių rodyti SNOR, dabrafenibo ir trametinibo vartojimą reikia nutraukti.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie kolito ir virškinimo trakto prakiurimo atvejus, įskaitant ir mirtinus, pacientams, vartojantiems trametinibo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems yra virškinimo trakto perforacijos rizika, įskaitant buvusį divertikulitą, virškinimo trakto metastazes ir kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie turi įtakos virškinimo trakto perforacijos rizikai, trametinibą monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu vartoti reikia atsargiai.

Sarkoidozė

Pranešta apie pacientams, kurie vartojo trametinibo ir dabrafenibo derinį, nustatytus sarkoidozės atvejus; pacientams daugiausia pažeista oda, plaučiai, akys ir limfmazgiai. Dauguma atvejų gydymas trametinibu ir dabrafenibu nebuvo nutrauktas. Diagnozavus sarkoidozę, reikia įvertinti poreikį taikyti atitinkamą gydymą. Svarbu, kad sarkoidozė nebūtų klaidingai laikoma ligos paūmėjimu.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, tarp trametinibo ir dabrafenibo deriniu gydomų pacientų nustatyta hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH) atvejų. Trametinibą skiriant kartu su dabrafenibu reikia imtis atsargumo priemonių. Patvirtinus HLH, reikia nutraukti trametinibo ir dabrafenibo vartojimą ir pradėti gydymą nuo HLH.

Tumoro lizės sindromas (TLS)

Nustatytas TLS, kuris gali būti mirtinas, buvo susijęs su trametinibo ir dabrafenibo derinio vartojimu (žr. 4.8 skyrių). TLS rizikos veiksniai apima labai išvešėjusį naviką, esamą lėtinį inkstų nepakankamumą, oliguriją, dehidrataciją, hipotenziją ir rūgštų šlapimą. Pacientai, kuriems pasireiškia TLS rizikos veiksniai, turi būti atidžiai stebimi ir apsvaistytos profilaktinės hidratacijos priemonės. TLS turi būti gydomas nedelsiant, kaip kliniškai nurodyta.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis trametinibui

Daugiausia trametinibo yra metabolizuojama deacetilavimo būdu, tarpininkaujant hidrolizės fermentams (pvz., karboksilesterazėms), todėl nesitikima, kad vaistinio preparato farmakokinetinės savybės dėl metabolinės sąveikos veiktų kiti vaistiniai preparatai (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų sąveikos veikiant šioms hidrolizės fermentams paneigti negalima ir ji gali turėti įtakos trametinibo ekspozicijai.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, trametinibas yra vaistinių preparatų šalinimo pernašos sistemos P-gp substratas. Kadangi negalima atmesti tikimybės, jog stipriai slopinant kepenų P-gp gali padidėti trametinibo koncentracija, rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių, kai trametinibo skiriama kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra stiprūs P-gp inhibitoriai (pvz., su verapamilu, ciklosporinu, ritonaviru, chinidinu, itakonazolu).

Trametinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Remiantis tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenimis, nesitikima, kad trametinibas reikšmingai veiktų kitų vaistinių preparatų farmakokinetines savybes dėl sąveikos, susijusios su poveikiu CYP izofermentams arba nešikliams (žr. 5.2 skyrių). Trametinibas gali laikinai slopinti BCRP substratus (pvz., pitavastatiną) žarnyne. Tokį poveikį galima susilpninti iki minimalaus, atskiriant šių vaistinių preparatų ir trametinibo dozių vartojimą (tarp preparatų vartojimo darant 2 valandų pertrauką).

Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis manoma, kad hormoniniai kontraceptikai veiksmingumo nepraranda, jeigu jų vartojama trametinibo monoterapijos metu (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimas derinyje su dabrafenibu

Jei trametinibo vartojama derinyje su dabrafenibu, duomenų apie sąveiką žr. dabrafenibo PCS 4.4 ir 4.5 skyriuose.

Maisto poveikis trametinibui

Pacientai turi išgerti trametinibą (vartojamą monoterapijai ar kartu su dabrafenibu), likus ne mažiau kaip vienai valandai iki arba parėjus dviem valandoms po pavalgymo, nes maistas veikia trametinibo absorbciją (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus pacientės turi būti informuotos, jog reikia naudoti veiksmingus kontracepcijos metodus gydymo trametinibu metu ir dar 16 savaitių po gydymo trametinibu pabaigos.

Jei trametinibo vartojama derinyje su dabrafenibu, hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali sumažėti, todėl trametinibo kartu su dabrafenibu vartojančioms moterims būtina naudoti alternatyvų kontracepcijos metodą, pvz., barjerinę priemonę. Daugiau informacijos pateikiama dabrafenibo PCS.

Nėštumas

Tinkamų ar gerai kontroliuojamųjų trametinibo tyrimų su moterimis nėštumo metu neatlikta. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Trametinibo turi būti nevartojama moterims nėštumo metu. Jeigu trametinibo vartojama nėštumo metu arba pacientė pastojo gerdama trametinibą, pacientei reikia pasakyti apie galimą kenksmingą poveikį vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar trametinibo išsiskiria į motinos pieną. Kadangi dauguma vaistinių preparatų išsiskiria į motinos pieną, pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Trametinibo turi būti nevartojama žindydams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą trametinibu.

Vaisingumas

Duomenų, susijusių su trametinibo, vartojamo monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, vartojimu žmogui, nėra. Poveikio vislumui tyrimų su gyvūnais neatlikta, bet buvo pastebėtas nepageidaujamas poveikis patelių reprodukcijos organams (žr. 5.3 skyrių). Trametinibas gali sutrikdyti žmogaus vaisingumą.

Vyrai, trametinibo vartojantys kartu su dabrafenibu

Dabrafenibo vartojusiems gyvūnams pasireiškė poveikis spermatogenezei. Trametinibo derinyje su dabrafenibu vartojantys vyrai turi būti informuoti apie galimą spermatogenezės sutrikimo, kuris gali neišnykti, riziką. Daugiau informacijos pateikiama dabrafenibo PCS.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Trametinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Prieš apsisprendžiant, ar pacientas gali užsiimti veikla, kurią atliekant, būtina priimti greitus sprendimus ir yra būtini motoriniai bei pažintiniai įgūdžiai, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas. Pacientus reikia perspėti apie galimą nuovargį, svaigulį ar akių sutrikimus, kurie gali įtakoti šią veiklą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Trametinibo monoterapijos saugumas buvo įvertintas, remiantis bendrais saugumo populiacijos, kurią sudaro 329 pacientai, kuriems buvo diagnozuota nerezekuotina arba metastazinė melanoma su BRAF V600 mutacija, ir kurie buvo gydyti 2 mg trametinibo doze vieną kartą per parą MEK114267, MEK113583 ir MEK111054 tyrimų metu, duomenimis. Iš jų, 211 pacientų, kuriems buvo diagnozuota melanoma su BRAF V600 mutacija, buvo gydyti trametinibu atsitiktinių imčių atviro III fazės MEK114267 (METRIC) tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (dažnis $\geq 20\%$) vartojant trametinibą buvo išbėrimas, viduriavimas, nuovargis, periferinė edema, pykinimas ir į paprastuosius spuogus panašus dermatitas.

Trametinibo ir dabrafenibo derinio saugumas buvo įvertintas bendroje saugumo populiacijoje, kurią sudaro 1 076 pacientai, sergantys nerezekuotina arba metastazine melanoma su BRAF V600 mutacija, III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija po visiškos rezekcijos (adjuvantinis gydymas) ir išplitusiu NSLPV. Visiems šios populiacijos pacientams buvo taikytas gydymas 150 mg dabrafenibo doze du kartus per parą ir 2 mg trametinibo doze vieną kartą per parą. Iš jų 559 pacientams, sergantiems melanoma su BRAF V600 mutacija, buvo taikytas gydymas dabrafenibo ir trametinibo deriniu dviejų atsitiktinių imčių III fazės MEK115306 (COMBI-d) ir MEK116513 (COMBI-v) tyrimų metu, 435 pacientams, sergantiems III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, po visiškos rezekcijos buvo skirtas adjuvantinis gydymas šių vaistinių preparatų deriniu atsitiktinių imčių III fazės

BRF115532 (COMBI-AD) tyrimo metu, o 82 pacientai, kurie sirgo NSLPV su BRAF V600 mutacija, buvo gydyti dabrafenibo ir trametinibo deriniu multicentrinio kohortinio, ne atsitiktinių imčių II fazės BRF113928 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (dažnis $\geq 20\%$), pasireiškusios vartojant trametinibo ir dabrafenibo derinį, buvo: karščiavimas, nuovargis, pykinimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, viduriavimas, vėmimas, artralgija ir išbėrimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Su trametinibu siejamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant klinikinius tyrimus ir stebėjimą po pateikimo į rinką, nurodytos toliau lentelėse: gydant vien trametinibu (4 lentelė) ir trametinibo deriniu su dabrafenibu (5 lentelė).

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klases.

Klasifikuojant dažnį, naudojami toliau išvardyti sutrikimų dažnio apibūdinimai.

Labai dažnas $\geq 1/10$

Dažnas nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$

Nedažnas nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$

Retas nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$

Labai retas $< 1/10\,000$

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Nepageidaujamos reakcijos buvo priskirtos kuriai nors kategorijai, atsižvelgiant į absoliutų dažnį, apskaičiuotą, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientams, kuriems taikytas gydymas vien trametinibu

Organų sistemų klasės	Dažnis (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Folikulitas
		Paronichija
		Celiulitas
		Pūlinėlinis išbėrimas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Jautrumo padidėjimas ^a
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Periferinė neuropatija (įskaitant sensorinę ir motorinę neuropatiją)
Akių sutrikimai	Dažnas	Neaiškus matymas
		Vokų edema
		Regėjimo sutrikimas
	Nedažnas	Chorioretinopatija
		Regimojo nervo spenelio edema
		Tinklainės atšoka
		Tinklainės venos užakimas

Širdies sutrikimai	Dažnas	Kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas
		Bradikardija
		Išstūmimo frakcijos sumažėjimas
	Nedažnas	Širdies nepakankamumas
	Dažnis nežinomas	Atrioventrikulinė blokada ^b
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Hipertenzija
	Dažnas	Kraujavimas ^c
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Limfedema
		Kosulys
	Dažnas	Dusulys
		Pneumonitas
	Nedažnas	Intersticinė plaučių liga
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Viduriavimas
		Pykinimas
		Vėmimas
		Vidurių užkietėjimas
		Pilvo skausmas
		Burnos džiūvimas
	Dažnas	Stomatitas
	Nedažnas	Virškinimo trakto prakiurimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Kolitas
		Išbėrimas
		Į spuogus panašus išbėrimas
		Odos sausmė
		Niežėjimas
	Dažnas	Alopecija
		Eritema (raudonė)
		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas
		Odos įtrūkimai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Odos skilinėjimas
		Rabdomiolizė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
		Periferinė edema
		Karščiavimas
	Dažnas	Veido edema
		Gleivinės uždegimas
		Astenija

Tyrimai	Labai dažnas	Aspartataminotransferazės suaktyvėjimas
	Dažnas	Alaninaminotransferazės suaktyvėjimas
		Šarminės fosfatazės suaktyvėjimas kraujyje
		Kreatinfosfokinazės suaktyvėjimas kraujyje

^a Gali pasireikšti tokiais simptomais kaip karščiavimas, išbėrimas, kepenų transaminazių rodmenų padidėjimas ir regėjimo sutrikimai.

^b Įskaitant visišką atrioventrikulinę blokadą.

^c Gali pasireikšti šie reiškiniai (tačiau ne vien jie): kraujavimas iš nosies, kraujas išmatose, kraujavimas iš dantenų, hematurija, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, hemorojinių mazgų, skrandžio, makšties, junginės, intrakranijinis kraujavimas ir kraujavimas po procedūrų.

5 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant gydymą trametinibo ir dabrafenibo deriniu

Organų sistemų klasės	Dažnis (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Nazofaringitas
	Dažnas	Šlapimo takų infekcija
		Celiulitas
		Folikulitas
		Paronichija
		Pūlinėlinis išbėrimas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas	Odos plokščialąstelinė karcinoma ^a
		Papiloma ^b
		Seborėjinė keratozė
	Nedažnas	Nauja pirminė melanoma ^c
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Odos fibroepiteliniai polipai
		Neutropenija
		Anemija
		Trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Leukopenija
		Padidėjęs jautrumas ^d
	Retas	Sarkoidozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hemofagocitinė limfohistiocitozė
	Dažnas	Sumažėjęs apetitas
		Dehidracija
		Hiponatremija
		Hipofosfatemija
		Hiperglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Tumoro lizės sindromas
	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys
		Periferinė neuropatija (įskaitant sensorinę ir motorinę neuropatiją)
Akių sutrikimai	Dažnas	Neaiškus matymas
		Regėjimo sutrikimas
		Uveitas
	Nedažnas	Chorioretinopatija
		Tinklainės atšoka
		Periorbitalinė edema

Širdies sutrikimai	Dažnas	Ištūmimo frakcijos sumažėjimas
	Nedažnas	Atrioventrikulinė blokada ^e
	Dažnis nežinomas	Bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Miokarditas
	Dažnas	Hipertenzija
		Kraujavimas ^f
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Hipotenzija
	Dažnas	Limfedema
	Nedažnas	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Dusulys
	Dažnas	Pneumonitas
		Pilvo skausmas ^g
		Vidurių užkietėjimas
		Viduriavimas
		Pykinimas
		Vėmimas
	Dažnas	Burnos džiūvimas
		Stomatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Pankreatitas
		Kolitas
	Retas	Virškinimo trakto prakiurimas
	Labai dažnas	Odos sausmė
		Niežėjimas
		Išbėrimas
		Eritema ^h
	Dažnas	Į aknę panašus dermatitas
		Aktininė keratozė
		Naktinis prakaitavimas
		Hiperkeratozė
		Alopecija
		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas
		Odos pažeidimas
		Hiperhidrozė
		Panikulitas
		Odos įtrūkimai
		Jautrumas šviesai
	Nedažnas	Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnis nežinomas	Stivenso–Džonsono sindromas
		Vaistinių preparatų reakcija su eozinofilija bei sisteminiais simptomais
		Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas
		Su tatuiruotėmis susijusios odos reakcijos
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai dažnas	Artralgija
		Mialgija
		Galūnių skausmas
		Raumenų spazmai ⁱ
	Nedažnas	Inkstų nepakankamumas
		Nefritas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
		Drebulys
		Astenija
		Periferinė edema
		Karščiavimas
		Į gripą panaši liga
	Dažnas	Gleivinės uždegimas
Veido edema		
Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės padidėjimas
	Dažnas	Aspartataminotransferazės padidėjimas
		Šarminės fosfatazės padidėjimas kraujyje
		Gama gliutamilttransferazės padidėjimas
		Kreatinfosfokinazės padidėjimas kraujyje

MEK116513 tyrimo saugumo pobūdis paprastai yra panašus į MEK115306, išskyrus šias išimtis: 1) Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos yra dažnesnės, lyginant su MEK115306 tyrimu: raumenų spazmai (labai dažnas); inkstų nepakankamumas ir limfedema (dažnas); ūminis inkstų nepakankamumas (nedažnas); 2) Toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė MEK116513 tyrime, bet nebuvo nustatytos MEK115306 tyrimo metu: širdies nepakankamumas, kairiojo skilvelio disfunkcija, intersticinė plaučių liga (nedažnas); 3) Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija pasireiškė MEK116513 ir BRF115532 tyrimų metu, tačiau MEK115306 ir BRF113928 tyrimuose nebuvo nuistatyta: rabdomiolizė (nedažnas).

^a Odos plokščialąstelinė karcinoma (oPLK): PLK, odos PLK, PLK *in situ* (Bowen liga) ir keratoakantoma

^b Papiloma, odos papiloma

^c Piktybinė melanoma, metastazavusi piktybinė melanoma ir III stadijos paviršinė plintanti melanoma

^d Įskaitant padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui

^e Įskaitant visišką atrioventrikulinę blokadą

^f Kraujavimas iš įvairių vietų, įskaitant intrakranijinį ir mirtiną kraujavimą

^g Viršutinės pilvo dalies skausmas ir apatinės pilvo dalies skausmas

^h Eritema, generalizuota eritema

ⁱ Raumenų spazmai, skeleto raumenų sustingimas

Attrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Naujai atsiradęs vėžys

Trametinibo vartojant derinyje su dabrafenibu, gali atsirasti naujas vėžys (odos ir ne odos). Žr. dabrafenibo PCS.

Kraujavimas

Pacientams, vartojusiems vien trametinibo ar jo derinyje su dabrafenibu, buvo kraujavimo reiškinių, įskaitant didžiuosius kraujavimo reiškinius ir mirtiną kraujavimą, atvejų. Dauguma kraujavimo reiškinių buvo lengvi. Visoje saugumo populiacijoje trametinibo kartu su dabrafenibu vartojusiems pacientams, mirtinas intrakranijinis kraujavimas pasireiškė < 1 % (8 iš 1 076) pacientų. Vartojant trametinibo derinyje su dabrafenibu pirmojo hemoraginio reiškimo pasireiškimo laiko mediana buvo 94 paros melanomos III fazės klinikinio tyrimo metu ir 75 paros NSLPV tyrimo metu pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas priešvėžinis gydymas.

Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu vartojama trombocitų funkciją slopinančių vaistinių preparatų arba antikoagulantų. Jeigu pasireiškia kraujavimas, pacientus reikia gydyti atsižvelgiant į klinikinius nurodymus (žr. 4.4 skyrių).

KSIF sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Buvo pranešta, kad trametinibas (vartojamas monoterapijai ar kartu su dabrafenibu) mažina KSIF. Klinikinių tyrimų duomenimis, laikotarpio, po kurio atsirado pirmasis kairiojo skilvelio funkcijos

sutrikimas, širdies nepakankamumas ir KSIF sumažėjimas, mediana buvo nuo 2 iki 5 mėnesių. Bendroje saugumo populiacijoje trametinibo kartu su dabrafenibu vartojusiems pacientams KSIF sumažėjo 6 % (65 iš 1 076) pacientų. Pacientai, kurių KSIF buvo mažesnė, nei įstaigoje nustatyta apatinė normos riba, į trametinibo klinikinius tyrimus įtraukti nebuvo. Trametinibą vartoti reikia atsargiai pacientams, esant sveikatos būklei, kuri gali sutrikdyti kairiojo skilvelio funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Karščiavimas

Klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie karščiavimą trametinibo vartojant monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu; vis dėlto, taikant kombinuotąjį gydymą, karščiavimo dažnis ir sunkumas padidėjo. Žr. dabrafenibo PCS 4.4 ir 4.8 skyrius.

Kepenų reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu trametinibo vartojant monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, buvo pranešta apie kepenų nepageidaujamas reakcijas. Dažniausi kepenų nepageidaujamos reakcijos buvo ALT ir AST suaktyvėjimas ir dauguma jų buvo 1-ojo arba 2-ojo sunkumo laipsnio. Trametinibo vartojant monoterapijai, daugiau kaip 90 % šių kepenų reiškinių pasireiškė per pirmuosius 6 gydymo mėnesius. Kepenų reiškiniai buvo pastebėti klinikinių tyrimų metu būklę vertinant kas keturias savaites. Rekomenduojama, kad pirmuosius 6 mėnesius trametinibu (vien juo ar kartu su dabrafenibu) gydomų pacientų kepenų funkcija būtų tiriama kas keturias savaites. Vėliau kepenų būklę galima stebėti, atsižvelgiant į klinikinius nurodymus (žr. 4.4 skyrių).

Hipertenzija

Buvo pranešta apie kraujospūdžio padidėjimą, susijusį su trametinibo vartojimu (taikant monoterapiją ar vartojant derinyje su dabrafenibu), pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo hipertenzija arba hipertenzijos nebuvo. Kraujospūdį reikia išmatuoti gydymo pradžioje ir matuoti gydymo trametinibu metu, hipertenziją reguliuojant tinkamais įprastais gydymo būdais (žr. 4.4 skyrių).

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Trametinibu (vartojamu monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu) gydomiems pacientams gali pasireikšti IPL arba pneumonitas. Reikia susilaikyti nuo trametinibo vartojimo pacientams, kuriems įtariama IPL arba pneumonitas, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuoja buvę plaučių sutrikimo simptomai ir tyrimų duomenys, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo. Pacientų, kuriems yra diagnozuota su gydymu susijusi IPL arba pneumonitas, gydymą trametinibu reikia nutraukti visam laikui (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Regėjimo sutrikimas

Vartojant trametinibą, buvo stebėti sutrikimai, susiję su regėjimo sutrikimais, įskaitant TPEA ir TVU. Klinikinių trametinibo tyrimų metu gauta pranešimų apie tokius simptomus, kaip neaiškus matymas, regėjimo aštrumo sumažėjimas ir kitus regėjimo sutrikimus (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Išbėrimas

Išbėrimas buvo stebėtas maždaug 60 % pacientų trametinibo monoterapijos tyrimų metu ir maždaug 24 % pacientų trametinibo ir dabrafenibo derinio tyrimų metu bendroje saugumo populiacijoje. Dauguma šių atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio ir dėl jų neprireikė jokių dozės vartojimo pertraukų arba dozės sumažinimo (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Rabdomiolizė

Buvo pranešta apie trametinibą (monoterapijai ar kartu su dabrafenibu) vartojantiems pacientams pasireiškusių rabdomiolizės požymių ar simptomams, būtinas tinkamas klinikinės būklės įvertinimas ir turi būti skiriamas gydymas pagal indikacijas (žr. 4.4 skyrių).

Pankreatitas

Pranešta apie pankreatito atvejus pacientams, trametinibo vartojusiems derinyje su dabrafenibu. Žr. dabrafenibo PCS.

Inkstų nepakankamumas

Gauta pranešimų apie inkstų nepakankamumo atvejus pacientams, trametinibo vartojusiems derinyje su dabrafenibu. Žr. dabrafenibo PCS.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Remiantis III fazės trametinibo tyrime dalyvavusių pacientų, kuriems buvo diagnozuota nerezekutuota arba metastazinė melanoma (n = 211), duomenimis, 49 pacientai (23 %) buvo ≥ 65 metų ir 9 pacientai (4 %) buvo ≥ 75 metų. Tiriamųjų, kuriems pasireiškė nepageidaujamos reakcijos (NVR) ir sunkios nepageidaujamos reakcijos (SNVR), dalis < 65 metų tiriamųjų ir tų, kuriems buvo ≥ 65 metų, grupėse buvo panaši. Pacientams, kuriems buvo ≥ 65 metų, buvo didesnė tikimybė patirti NVR, dėl kurio reikia visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti dozę arba pertraukti vaistinio preparato vartojimą nei tiems, kuriems buvo < 65 metų.

Trametinibo derinyje su dabrafenibu vartojusiųjų pacientų bendroje saugumo populiacijoje (n = 1 076) 265 pacientai (25 %) buvo ≥ 65 metų; 62 pacientai (6 %) buvo ≥ 75 metų. Pacientų, kuriems pasireiškė NVR, dalis < 65 metų tiriamųjų ir tų, kuriems buvo ≥ 65 metų, visose grupėse buvo panaši. Pacientams, kuriems buvo ≥ 65 metų, buvo didesnė tikimybė patirti sunkius SNVR ar NVR, dėl kurio reikia visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti dozę arba pertraukti vaistinio preparato vartojimą, nei tiems, kuriems buvo < 65 metų.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Trametinibą vartoti reikia atsargiai pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Trametinibą vartoti reikia atsargiai pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Trametinibo skyrimas derinyje su dabrafenibu pacientams, kuriems yra metastazių galvos smegenyse

Trametinibo ir dabrafenibo derinio saugumas bei veiksmingumas buvo ištirti daugelio kohortų, atvirojo, II fazės tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600 mutacija ir buvo metastazių galvos smegenyse. Šiems pacientams pastebėtas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į apibendrintą vaistinių preparatų derinio saugumo pobūdį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių trametinibo monoterapijos tyrimų metu buvo pranešta apie vieną atsitiktinio perdozavimo atvejį. Buvo išgerta vienkartinė 4 mg dozė. Apie NR po šio trametinibo perdozavimo atvejo pranešta nebuvo. Klinikinių trametinibo ir dabrafenibo derinio tyrimų metu trametinibo perdozavo (pavartojo 4 mg dozę) 11 pacientų; apie SNR nepranešta. Perdozavus vaistinio preparato, specifinio gydymo nėra. Jeigu būtina, vaistinio preparato perdozavusiam pacientui reikia skirti palaikomąjį gydymą, tinkamai stebint jo būklę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, mitogeno aktyvuotos baltymų kinazės (MABK) inhibitoriai, ATC kodas – L01EE01

Veikimo mechanizmas

Trametinibas yra grįžtamasis, labai selektyvus, alosterinis mitogeno aktyvintosios užląstelinį signalą reguliuojančios kinazės 1 (angl., *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1* [MEK1]) ir MEK2 aktyvinimo bei kinazės aktyvumo inhibitorius. MEK baltymai yra su užląstelinio signalizavimu susijusių kinazių (angl., *the extracellular signal-related kinase* [ERK]) veikiamų procesų sudėtinė dalis. Melanomos ir kitokio vėžio atvejais šiuo keliu dažnai aktyvinamos mutavusios BRAF formos, kurios aktyvina MEK. Trametinibas slopina BRAF sukeltą MEK aktyvinimą ir slopina MEK kinazės aktyvumą. Trametinibas slopina melanomos su BRAF V600 mutacija ląstelių linijų augimą ir parodė priešnavikinį aktyvumą gyvūnų melanomos su BRAF V600 mutacija modeliuose.

Derinys su dabrafenibu

Dabrafenibas yra RAF kinazių inhibitorius. BRAF onkogeninė mutacija suaktyvina su RAS/RAF/MEK/ERK susijusius procesus. Todėl trametinibas ir dabrafenibas slopina dvi su šiais procesais susijusias kinazes MEK ir RAF, todėl, vaistinių preparatų derinys, slopina šiuos procesus vienu metu. Trametinibo ir dabrafenibo derinys parodė priešnavikinį melanomos aktyvumą su BRAF V600 mutacija ląstelių kultūrų mėginiais *in vitro* ir vėliau melanomos su BRAF V600 mutacija ksenotransplantantų atsparumo atsiradimą *in vivo*.

BRAF mutacijos būklės nustatymas

Prieš vartojant trametinibą monoterapijai ar derinyje su dabrafenibu, patvirtintais testais turi būti įrodyta, kad paciento navikas turi BRAF V600 mutaciją.

Klinikinių tyrimų duomenimis, pagrindiniai BRAF V600 mutacijos aptikimo tyrimai BRAF mutacijos nustatymo mėginiais buvo atlikti su vėliausiai paimitais turimais naviko bandiniais. Medžiaga iš pirminių navikų arba iš navikų metastazių vietų buvo iširta patvirtintos polimerazės grandininės reakcijos (PGR) būdu (mėginys sukurtas *Response Genetics Inc*). Mėginys buvo specialiai sukurtas taip, kad būtų galima atskirti V600E ir V600K mutacijas. Tyrime galėjo dalyvauti tik pacientai, kuriems buvo diagnozuoti navikai su aptiktomis BRAF V600E arba V600K mutacijomis.

Vėliau visi pacientų bandiniai buvo tirti pakartotinai, naudojant CE ženklų pažymėtą patvirtintą *bioMerieux* (bMx) THxID BRAF mėginį. bMx THxID BRAF mėginys yra pagrįstas aleliui specifine PGR, atliekama su DNR, išskirta iš FFPE (angl., *Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded*) naviko audinio. Mėginys buvo sukurtas taip, kad būtų galima labai dideliu jautrumu aptikti BRAF V600E ir V600K mutacijas (mažesnę kaip 5 % V600E ir V600K seką laukinio tipo sekos fone, naudojant DNR, išskirtą iš FFPE audinio). Ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai, kuriuose buvo naudotas dviejų kryptų *Sanger* sekos analizavimo metodas, parodė, kad mėginiu mažesniu jautrumu taip pat galima aptikti ir retesnes BRAF V600D mutaciją bei V600E/K601E mutaciją. Remiantis ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, bandinius (n = 876), kuriuose THxID BRAF mėginiu buvo aptikta mutacija, vėliau ištyrus standartiniu metodu, buvo nustatytas 94 % mėginio jautrumas.

Farmakodinaminis poveikis

Trametinibas slopina fosforilintą ERK melanomos su BRAF mutacijomis naviko ląstelių linijose ir melanomos ksenotransplantantų modeliuose.

Trametinibo vartojimas pacientams, kuriems buvo diagnozuota melanoma su BRAF ir NRAS mutacijomis, lėmė nuo dozės priklausomus naviko biologinių žymenų pokyčius, įskaitant fosforilintos ERK slopinimą, Ki67 (ląstelių proliferacijos žymens) slopinimą ir *p27* (apoptozės žymens) padaugėjimą. Vidutinės trametinibo koncentracijos, kurios buvo išmatuotos po kartotinių 2 mg dozių vieną kartą per parą vartojimo, buvo didesnės už ikiklinikines tikslines koncentracijas per 24 val. dozavimo intervalą, tokiu būdu užtikrinant nuolatinį MEK procesų slopinimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nerezekuotina ar metastazavusi melanoma

Klinikiniuose tyrimuose buvo tirti tik pacientai, kuriems buvo diagnozuota odos melanoma. Veiksmingumas pacientams, sergantiems akių ar gleivinės melanoma, nebuvo įvertintas.

- *Trametinibo ir dabrafenibo derinys*

Anksčiau negydyti pacientai

Dabrafenibo (150 mg du kartus per parą) ir trametinibo (2 mg vieną kartą per parą) derinio veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems nerezekuojama ar metastazavusia melanoma su BRAF V600 mutacija, buvo įvertintas dviejų III fazės tyrimų ir vieno paremiančiojo I/II fazių tyrimo metu.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu lygintas dabrafenibo ir trametinibo bei dabrafenibo ir placebo derinių poveikis, jų skiriant pirmojo pasirinkimo gydymui pacientams, sergantiems nerezekuojama (IIIC stadijos) ar metastazavusia (IV stadijos) odos melanoma su BRAF V600E/K mutacija. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP), svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Tiriamieji buvo stratifikuoti pagal laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumą (> viršutinė normos riba (VNR) ar ≤ VNR) ir BRAF mutaciją (V600E ar V600K).

Iš viso 423 tiriamieji santykiu 1:1 buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir jiems buvo skirtas arba kombinuotasis gydymas (N = 211), arba gydymas dabrafenibu (N = 212). Dauguma tiriamųjų buvo europidai (> 99 %) ir vyrai (53 %), amžiaus mediana buvo 56 metai (28 % buvo ≥ 65 metų). Dauguma tiriamųjų sirgo IVM1c stadijos liga (67 %). Tyrimo pradžioje daugumos pacientų LDH aktyvumas buvo ≤ VNR (65 %), funkcinė būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupės (ECOG) buvo 0 (72 %) ir liga buvo apėmusi vidaus organus (73 %). Dauguma tiriamųjų turėjo BRAF V600E mutaciją (85 %). Pacientai, kuriems buvo metastazių smegenyse, į tyrimą įtraukiami nebuvo.

BI rodmens mediana ir apskaičiuotieji išgyvenimo dažniai po 1 metų, 2 metų, 3 metų, 4 metų bei 5 metų pateikti 6 lentelėje. Atlikus BI rodmens po 5 metų analizę nustatyta, kad BI mediana vaistinių

preparatų derinį vartojusiųjų grupėje buvo maždaug 7 mėnesiais ilgesnė nei vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją (25,8 mėnesio, lyginant su 18,7 mėnesio), o išgyvenimo dažniai po 5 metų buvo 32 % vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 27 % vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją (6 lentelė, 1 pav.). *Kaplan-Meier* BI kreivė atrodo stabilizuojasi nuo 3 iki 5 metų (žr. 1 pav.). 5 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo dažnis pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas normalus laktatdehidrogenazės aktyvumas, buvo 40 % (95 % PI: 31,2, 48,4) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 33 % (95 % PI: 25,0, 41,0) dažniu vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją, bei 16 % (95 % PI: 8,4, 26,0) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 14 % (95 % PI: 6,8, 23,1) vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją tiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas.

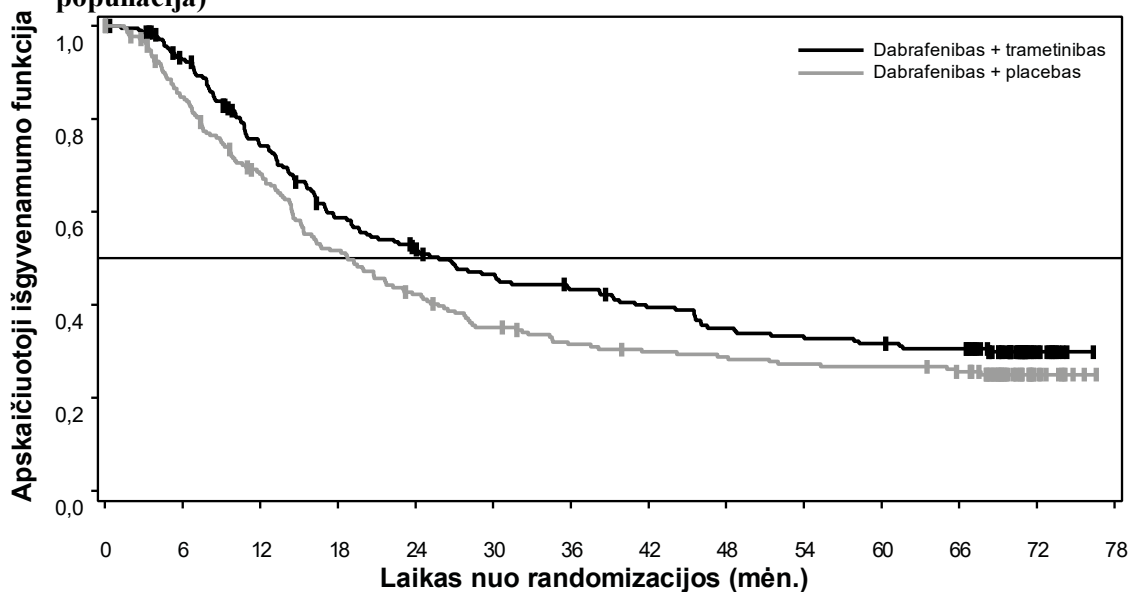
6 lentelė MEK115306 (COMBI-d) tyrimo bendrojo išgyvenamumo analizės rezultatai

	BI analizė (analizuoti iki 2015-01-12 surinkti duomenys)		5 metų trukmės BI analizė (analizuoti iki 2018-12-10 surinkti duomenys)	
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebas (N = 212)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebas (N = 212)
Pacientų skaičius				
Mirusiųjų (atvejų), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Apskaičiuotasis BI (mėn.)				
Mediana	25,1	18,7	25,8	18,7
(95 % PI)	(19,2, NP)	(15,2, 23,7)	(19,2, 38,2)	(15,2, 23,1)
Rizikos santykis	0,71		0,80	
(95 % PI)	(0,55, 0,92)		(0,63, 1,01)	
p reikšmė	0,011		NT	
Apskaičiuotasis bendrasis išgyvenamumas, % (95 % PI)				
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)		Dabrafenibas + placebas (N = 212)	
Po 1 metų	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
Po 2 metų	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
Po 3 metų	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
Po 4 metų	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
Po 5 metų	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	
NP – nepasiekta; NT – netaikoma.				

NP – nepasiekta; NT – netaikoma.

1 paveikslas

MEK115306 tyrimo bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivės (ITT populiacija)



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

Dabrafenibas + trametinibas	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenibas + placebo	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

Pagrindinės vertinamosios baigties ILNP rodmens pagerėjimas išliko visu 5 metų trukmės laikotarpiu vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiaisiais dabrafenibo monoterapiją. Vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiaisiais dabrafenibo monoterapiją, buvo nustatytas ir bendrojo atsako dažnio (BAD) rodmens pagerėjimas bei ilgesnė atsako trukmė (AT) (7 lentelė).

7 lentelė MEK115306 (COMBI-d) tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Pirminė analizė (analizuoti iki 2013-08-26 surinkti duomenys)		Atnaujinta analizė (analizuoti iki 2015-01-12 surinkti duomenys)		5 metų duomenų analizė (analizuoti iki 2018-12-10 surinkti duomenys)	
Vertinamoji baigtis	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebas (N = 212)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebas (N = 212)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebas (N = 212)
ILNP^a						
Ligos progresavimas arba mirtis, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
ILNP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	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)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
P rodmuo	0,035		< 0,001 ^f		NT	
BAD^b % (95 % PI)	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)
BAD skirtumas (95 % PI)	15 ^e (5,9, 24,5)		15 ^e (6,0, 24,5)		NT	
P rodmuo	0,0015		0,0014 ^f		NT	
AT^c (mėnesiai) mediana (95 % PI)	9,2 ^d (7,4, NP)	10,2 ^d (7,5, NP)	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 – Išgyvenimas ligai neprogresuojant (tyrėjo vertinimu). b – Bendrasis atsako dažnis = visiškas atsakas + dalinis atsakas. c – Atsako trukmė. d – Atskaitos pateikimo metu dauguma (≥ 59 %) tyrėjo vertinamo atsako atvejų tebesitęsė. e – BAD skirtumas, apskaičiuotas remiantis BAD rodmeniu, neapvalintas. f – Atnaujinta analizė nebuvo iš anksto planuota, o p reikšmė nebuvo koreguota daugialypei analizei. NP – nepasiekta. NT – netaikoma.						

MEK116513 (COMBI-v):

MEK116513 tyrimas buvo 2 grupių, atsitiktinių imčių, atviras, III fazės tyrimas, kurio metu lygintas dabrafenibo ir trametinibo derinio bei vemurafenibo monoterapijos poveikis gydant nerezekuotinę ar metastazavusią melanomą su BRAF V600 mutacija. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo BI, svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo ILNP. Tiriamieji buvo stratifikuoti pagal laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumą (> viršutinė normos riba (VNR) ar ≤ VNR) ir BRAF mutaciją (V600E ar V600K).

Iš viso 704 tiriamieji santykiu 1:1 buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir jiems buvo skirtas arba kombinuotasis gydymas, arba gydymas vemurafenibu. Dauguma tiriamųjų buvo europidai (> 96 %) ir vyrai (55 %), amžiaus mediana buvo 55 metai (24 % buvo ≥ 65 metų). Dauguma tiriamųjų sirgo IV M1c stadijos liga (iš viso 61 %). Tyrimo pradžioje daugumos pacientų LDH aktyvumas buvo ≤ VNR (67 %), funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 (70 %), liga buvo apėmusi vidaus organus (78 %). Tyrimo pradžioje iš viso 54 % tiriamųjų buvo < 3 ligos apimtos sritys. Dauguma tiriamųjų sirgo melanoma su BRAF V600E mutacija (89 %). Pacientai, kuriems buvo metastazių smegenyse, į tyrimą įtraukiami nebuvo.

BI rodmens mediana ir apskaičiuotieji išgyvenimo dažniai po 1 metų, 2 metų, 3 metų, 4 metų bei 5 metų pateikti 8 lentelėje. Atlikus BI rodmens po 5 metų analizę nustatyta, kad BI mediana vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje buvo maždaug 8 mėnesiai ilgesnė nei BI mediana vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją (26,0 mėnesio, lyginant su 17,8 mėnesio), o išgyvenimo dažniai po 5 metų buvo 36 % vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 23 % vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją (8 lentelė, 2 pav.). *Kaplan-Meier* BI kreivė atrodo stabilizuojasi nuo 3 iki 5 metų (žr. 2 pav.). 5 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo dažnis

pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas normalus laktatdehidrogenazės aktyvumas, buvo 46 % (95 % PI: 38,8, 52,0) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 28 % (95 % PI: 22,5, 34,6) dažniu vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją, bei 16 % (95 % PI: 9,3, 23,3) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 10 % (95 % PI: 5,1, 17,4) vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją tiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas.

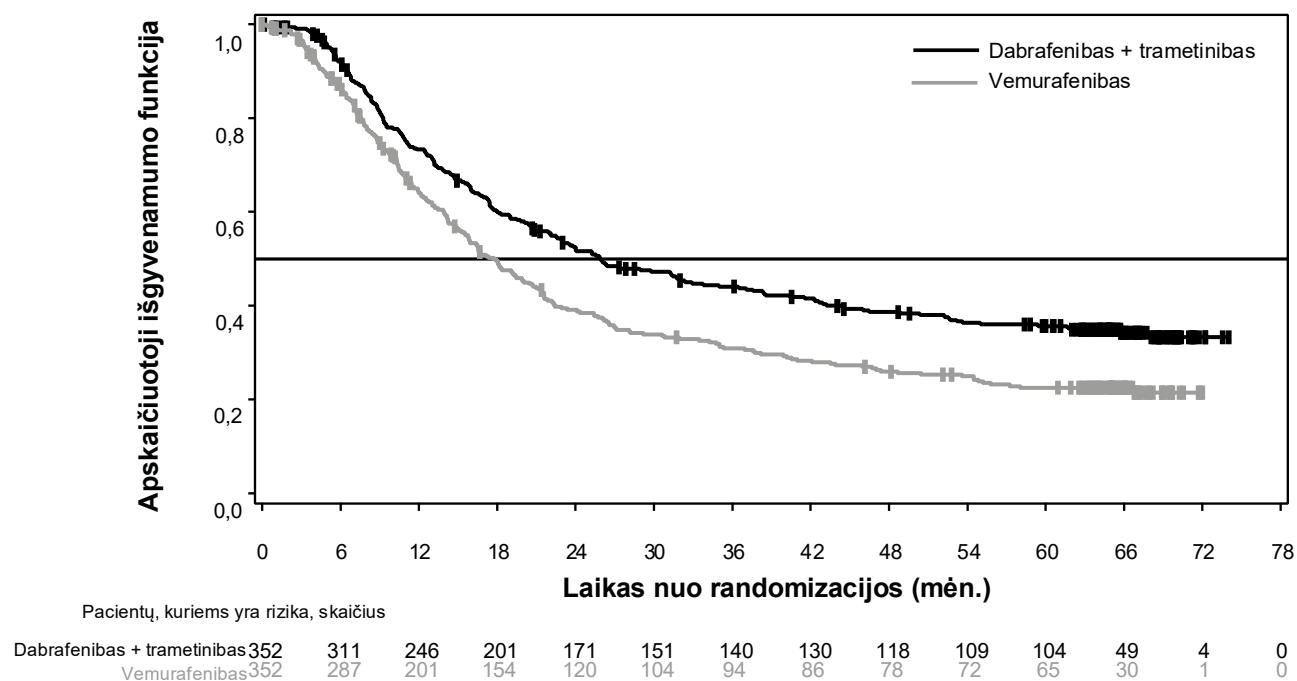
8 lentelė MEK116513 (COMBI-v) tyrimo bendrojo išgyvenamumo analizės rezultatai

	BI analizė (analizuoti iki 2015-03-13 surinkti duomenys)		5 metų trukmės BI analizė (analizuoti iki 2018-10-08 surinkti duomenys)	
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)
Pacientų skaičius				
Mirusiųjų (atvejų), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Apskaičiuotasis BI (mėn.)				
Mediana (95 % PI)	25,6 (22,6, NP)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Koreguotasis rizikos santykis (95 % PI)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
p reikšmė	< 0,001		NT	
Apskaičiuotasis bendrasis išgyvenamumas, % (95 % PI)				
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)		Vemurafenibas (N = 352)	
Po 1 metų	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Po 2 metų	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
Po 3 metų	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
Po 4 metų	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
Po 5 metų	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	
NP – nepasiekta; NT – netaikoma.				

NP – nepasiekta; NT – netaikoma.

2 paveikslas

MEK116513 tyrimo atnaujintos BI analizės Kaplan-Meier kreivės



Antrinės vertinamosios baigties ILNP rodmens pagerėjimas išliko visu 5 metų trukmės laikotarpiu vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiaisais vemurafenibo monoterapiją. Vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiaisais vemurafenibo monoterapiją, buvo nustatytas ir BAD rodmens pagerėjimas bei ilgesnė AT (9 lentelė).

9 lentelė MEK116513 (COMBI-v) tyrimo veiksmingumo rezultatai

	Pirminė analizė (analizuoti iki 2014-04-17 surinkti duomenys)		5 metų duomenų analizė (analizuoti iki 2018-10-08 surinkti duomenys)	
Vertinamoji baigtis	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)
ILNP^a				
Ligos progresavimas arba mirtis, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
ILNP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
P rodmuo	< 0,001		NT	
BAD^b % (95 % PI)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
BAD skirtumas (95 % PI)	13 (5,7, 20,2)		NT	
P rodmuo	0,0005		NT	
AT^c (mėnesiais)				
Mediana (95 % PI)	13,8 ^d (11,0, NP)	7,5 ^d (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)
a – Išgyvenimas ligai neprogresuojant (tyrėjo vertinimu). b – Bendrasis atsako dažnis = visiškas atsakas + dalinis atsakas. c – Atsako trukmė. d – Atskaitos pateikimo metu dauguma (59 % dabrafenibo + trametinibo vartojusių ir 42 % vemurafenibo vartojusių pacientų) tyrėjo vertinamo atsako atvejų tebesitęsė. NP – nepasiekta. NT – netaikoma.				

Ankstesnis gydymas BRAF inhibitoriumi

Duomenų apie pacientų, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, gydymą trametinibo ir dabrafenibo deriniu yra nedaug.

BRF113220 tyrimo B dalyje buvo 26 pacientų, kurių liga progresavo vartojant BRAF inhibitorių, kohorta (žr. 4.4 skyrių). Pacientų, kurių liga progresavo vartojant BRAF inhibitorių, gydymo trametinibu 2 mg vieną kartą per parą ir dabrafenibu 150 mg du kartus per parą klinikinis veiksmingumas buvo ribotas. Tyrėjo įvertinto patvirtinto atsako dažnis buvo 15 % (95 % PI: 4,4, 34,9), ILNP mediana buvo 3,6 mėnesio (95 % PI: 1,9, 5,2). Panašūs rezultatai nustatyti vertinant duomenis 45 pacientų, kuriems šio tyrimo C dalies metu vietoj dabrafenibo monoterapijos buvo pradėtas taikyti kombinuotasis gydymas trametinibu 2 mg vieną kartą per parą ir dabrafenibu 150 mg du kartus per parą. Šių pacientų patvirtintas atsako dažnis buvo 13 % (95 % PI: 5,0, 27,0), ILNP mediana buvo 3,6 mėnesio (95 % PI: 2, 4).

Pacientai, kuriems yra metastazių galvos smegenyse

Trametinibo ir dabrafenibo derinio veiksmingumas bei saugumas pacientams, kuriems nustatyta į galvos smegenis metastazavusi melanoma su BRAF mutacijomis, buvo ištirti nerandomizuoto, atvirojo, daugiacentrio, II fazės tyrimo (COMBI-MB tyrimo) metu. Iš viso 125 pacientai buvo įtraukti į keturias kohortas:

- A kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600E mutacija ir kuriems buvo besimptomų metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau nebuvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas.

- B kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600E mutacija ir kuriems buvo besimptomų metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau buvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas.
- C kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600D/K/R mutacija ir kuriems buvo besimptomų metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau buvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas.
- D kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600D/E/K/R mutacija ir kuriems buvo simptomų sukėlusių metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau buvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0, 1 arba 2 balai.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo intrakranijinio poveikio atsakas A kohortoje, apibrėžiamas kaip procentinė pacientų dalis, kuriems patvirtintas intrakranijinio poveikio atsakas, įvertintas tyrėjo pagal modifikuotus Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]*, versija 1.1). Tyrėjo įvertintas intrakranijinio poveikio atsakas B, C ir D kohortose buvo antrinės vertinamosios šio tyrimo baigtys. Dėl nedidelio imties dydžio ir tai atspindinčio plačių ribų 95 % PI, tyrimo rezultatus B, C ir D kohortose reikia interpretuoti atsargiai. Tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 10 lentelėje.

10 lentelė Tyrėjo įvertinti COMBI-MB tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamosios baigtys/ vertinimai	Visų gydytų pacientų populiacija			
	A kohorta N = 76	B kohorta N = 16	C kohorta N = 16	D kohorta N = 17
Intrakranijinio atsako dažnis, % (95 % PI)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	59 % (32,9, 81,6)
Intrakranijinio atsako trukmė, mediana, mėnesiai (95 % PI)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Bendras atsako dažnis, % (95% PI)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	65 % (38,3, 85,8)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant, mediana, mėnesiai (95 % PI)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Bendras išgyvenamumas, mediana, mėnesiai (95 % PI)				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, NP)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)
PI – pasikliautinis intervalas. NP – nepasiekta.				

- Trametinibo monoterapija

Negydyti pacientai

Trametinibo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems buvo diagnozuota nerezekuotina ar metastazavusi melanoma su BRAF mutacijomis (V600E ir V600K), buvo įvertintas atsitiktinių imčių atviro III fazės tyrimo metu (MEK114267 [METRIC]). Turėjo būti žinoma pacientų BRAF V600 mutacijų būklė.

Pirmiau negydyti pacientai arba pacientai, kuriems galėjo būti taikyta viena chemoterapija metastazių atveju, (N = 322) [numatytų gydyti pacientų, angl., *Intent to Treat* (ITT), populiacija] atsitiktiniu būdu santykiu 2:1 buvo paskirta vartoti 2 mg trametinibo dozę vieną kartą per parą arba chemoterapija (1 000 mg/m² dakarbazino dozė kas 3 savaites arba 175 mg/m² paklitakselio dozė kas 3 savaites). Visi

pacientai buvo gydyti iki tol, kol pasireiškė ligos progresavimas, ištiko mirtis arba pacientas pasitraukė iš tyrimo.

Svarbiausioji tyrimo vertinamoji baigtis buvo trametinibo veiksmingumo įvertinimas, palyginti su chemoterapija, atsižvelgiant į ILNP pacientams, kuriems yra diagnozuota išplitusi / metastazinė melanoma su aptikta BRAF V600E/K mutacija, kuriems anksčiau nebuvo diagnozuotos metastazės galvos smegenyse (N = 273), kurie laikomi svarbiausiąja veiksmingumo populiacija. Antrinės vertinamosios baigtys buvo ITT populiacijos pacientų ILNP bei svarbiausiosios veiksmingumo populiacijos ir ITT populiacijos pacientų BI, BAD ir AT. Pacientams iš chemoterapijos grupės buvo leidžiama pereiti į trametinibo grupę, nepriklausomam tyrėjui patvirtinus ligos progresavimą. Iš viso 51 (47 %) pacientas iš chemoterapijos grupės pacientų, kuriems buvo patvirtintas ligos progresavimas, perėjo į gydymo trametinibu grupę.

Svarbiausiosios veiksmingumo populiacijos ir ITT populiacijos pacientų pradinės charakteristikos abiejose gydymo grupėse buvo panašios. Remiantis ITT populiacijos duomenimis, 54 % pacientų buvo vyriškos lyties ir visi priklausė europidų rasei. Amžiaus mediana buvo 54 metai (22 % buvo ≥ 65 metų). Visų pacientų veiklumo būklė buvo įvertinta nuo 0 iki 1 balo pagal ECOG, o 3 % pacientų pirmiau buvo diagnozuotos metastazės galvos smegenyse. Dauguma ITT populiacijos pacientų (87 %) buvo aptikta BRAF V600E mutacija ir 12 % pacientų buvo aptikta BRAF V600K. Daugumai pacientų (66 %) pirmiau nebuvo taikyta chemoterapija išplitusios ar metastazinės ligos atveju.

Veiksmingumo duomenys svarbiausiojoje veiksmingumo populiacijoje atitiko ITT populiacijos duomenis. Todėl 11 lentelėje pateikti tik veiksmingumo ITT populiacijoje duomenys. Tyrėjo įvertinto BI Kaplan-Meier kreivės (vėlesnė [*post-hoc*] analizė, atlikta 2013 m. gegužės mėn. 20 d.) pateiktos 3 paveikslėlyje.

11 lentelė Tyrėjo įvertinto veiksmingumo duomenys (ITT populiacija)

Vertinamoji baigtis	Trametinibas (N = 214)	Chemoterapija ^a (N = 108)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant		
ILNP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	4,8 (4,3, 4,9)	1,5 (1,4, 2,7)
Santykinė rizika (SR) (95 % PI) <i>P</i> reikšmė	0,45 (0,33, 0,63) < 0,0001	
Bendras atsako dažnis (%)	22	8
ITT = angl., <i>Intent to Treat</i> – numatytų gydyti pacientų populiacija. ILNP = išgyvenimas ligai neprogresuojant. PI = pasikliautinis intervalas.		
^a Pacientams taikyta chemoterapija 1 000 mg/m ² dakarbazino (DTIC) doze kas 3 savaites arba 175 mg/m ² paklitakselio doze kas 3 savaites.		

ILNP duomenys atitiko pacientų, kuriems buvo diagnozuota melanoma su V600K mutacija, pogrupio duomenis (SR = 0,50; [95 % PI: 0,18, 1,35], *p* = 0,0788).

BI duomenys buvo analizuojami papildomai, remiantis 2013 m. gegužės mėn. 20 d. užregistruotais duomenimis (žr. 12 lentelę).

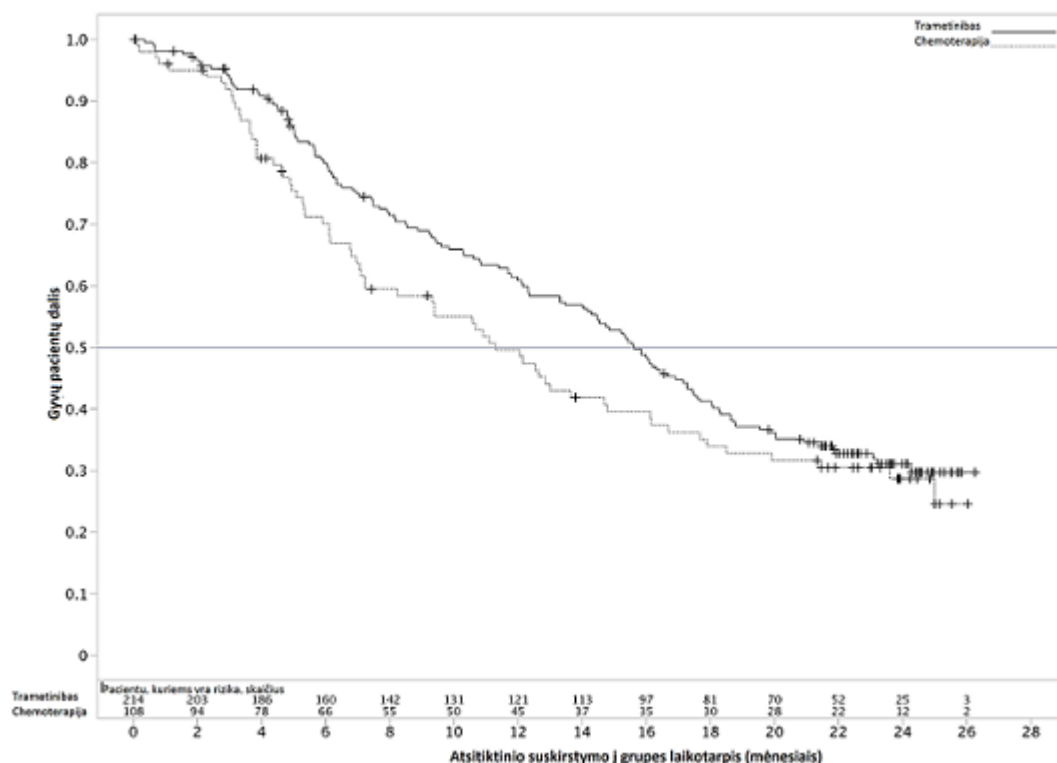
Remiantis 2011 m. spalio mėn. duomenimis, 47 % tiriamųjų perėjo į kitą grupę, o remiantis 2013 m. gegužės mėn. duomenimis, į kitą grupę perėjo 65 % tiriamųjų.

12 lentelė Išgyvenimo duomenys, remiantis pirmine ir vėlesne (post-hoc) analize

Duomenų registravimo datos	Gydymo būdas	Mirčių skaičius (%)	BI mediana mėnesiais (95 % PI)	Santykinė rizika (95 % PI)	Išgyvenusių pacientų procentinė dalis 12 mėnesių (95 % PI)
2011 m. spalio mėn. 26 d.	Chemoterapija (n = 108)	29 (27)	NP	0,54 (0,32, 0,92)	NP
	Trametinibas (n = 214)	35 (16)	NP		NP
2013 m. gegužės mėn. 20 d.	Chemoterapija (n = 108)	67 (62)	11,3 (7,2, 14,8)	0,78 (0,57, 1,06)	50 (39,59)
	Trametinibas (n = 214)	137 (64)	15,6 (14,0, 17,4)		61 (54, 67)

NP = nepasiekta

3 paveikslas Bendrojo išgyvenimo (BI) Kaplan-Meier kreivės (ad hoc analizė 2013 m. gegužės mėn. 20 d.)



Ankstesnis gydymas BRAF inhibitoriumi

Vienos grupės II fazės tyrimo, kurio tikslas buvo įvertinti objektyvaus atsako dažnį, saugumą ir farmakokinetines savybes, vartojant 2 mg trametinibo dozę vieną kartą per parą pacientams, kuriems diagnozuota metastazinė melanoma su BRAF V600E, V600K arba V600D mutacija (MEK113583 tyrimas), metu pacientai buvo suskirstyti į dvi atskiras kohortas: A kohorta – pacientai, kurie pirmiau buvo gydyti BRAF inhibitoriumi ir kartu anksčiau gydyti arba negydyti kitais vaistiniais preparatais, ir B kohorta – pacientai, kuriems buvo skirta bent viena ankstesnė chemoterapija arba imunoterapija ir anksčiau nebuvo gydyti BRAF inhibitoriumi.

A kohortoje šio tyrimo metu trametinibas nebuvo kliniškai aktyvus pacientams, kurių liga progresavo ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi metu.

Adjuvantinis III stadijos melanomos gydymas

BRF115532 (COMBI-AD) tyrimas

Trametinibo ir dabrafenibo derinio veiksmingumas bei saugumas buvo įvertinti III fazės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu pacientams, kuriems buvo diagnozuota III stadijos (IIIA [limfmazgių metastazės > 1 mm], IIIB arba IIIC stadijos) odos melanoma su BRAF V600 E/K mutacijomis, vaistinių preparatų skiriant po visiškos naviko rezekcijos.

Pacientai buvo atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti į grupes ir jiems 12 mėnesių trukmės laikotarpiu buvo skirtas arba vaistinių preparatų derinys (dabrafenibo po 150 mg du kartus per parą kartu su 2 mg trametinibo doze kartą per parą), arba du placebo. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami tik tie pacientai, kuriems per paskutiniąsias 12 savaičių iki randomizacijos buvo atlikta visiška melanomos rezekcija kartu su visiška limfadenektomija. Į tyrimą negalėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems buvo skirtas bet koks ankstesnis sisteminio poveikio gydymas nuo vėžio, įskaitant radioterapiją. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatytas kitoks piktybinis navikas, jeigu bent 5 metus nebuvo naviko recidyvo. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas su patvirtinta aktyvinamąja RAS mutacija. Pacientai buvo stratifikuojami pagal BRAF mutacijos tipą (V600E arba V600K) bei iki operacinio gydymo nustatytą ligos stadiją, naudojant Amerikos jungtinio vėžio komiteto (AJCC) 7-osios versijos Melanomos stadijų nustatymo sistemą (pagal III stadijos potipį, rodantį skirtingus metastazių paplitimą limfmazgiuose, pirminio naviko dydį ir išopėjimą). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenimas be ligos recidyvo (IBLR), kuris buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki ligos recidyvo pasireišimo arba mirties dėl bet kurios priežasties. Per pirmuosius dvejus metus kas 3 mėnesius, o vėliau kas 6 mėnesius buvo atliekamas radiologinis naviko įvertinimas, kol buvo nustatomas pirmasis ligos recidyvas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenimas (BI; pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis), ligos recidyvų nebuvimas bei išgyvenimas be atokiųjų metastazių pasireišimo.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 870 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vaistinių preparatų derinio (n = 438) arba placebo (n = 432). Daugelis pacientų buvo baltaodžiai (99 %) ir vyriškosios lyties (55 %), pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (18 % jų buvo ≥ 65 metų). Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai su visais III stadijos ligos potipiais, nustatytais iki naviko rezekcijos; 18 % šių pacientų buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose (patvirtintų tik tiriant mikroskopu) ir nebuvo stebėta pirminio naviko išopėjimo. Daugeliui pacientų buvo nustatyta BRAF V600E mutacija (91 %).

Būklės stebėjimo trukmės mediana pirminės analizės metu dabrafenibo ir trametinibo derinio vartojusiųjų grupėje buvo 2,83 metų, o placebo grupėje – 2,75 metų.

Pagrindinės IBLR rodmenų analizės rezultatai pateikiami 13 lentelėje. Tyrimo rezultatai rodo statistiškai reikšmingą pagrindinės vertinamosios baigties tyrėjo įvertintą IBLR rodmenų skirtumą tarp tiriamųjų grupių, lyginant su IBLR rodmenų mediana buvo 16,6 mėnesio placebo grupėje, o vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje šio rodmenų mediana dar nėra pasiekta (RS: 0,47; 95 % pasikliautinasis intervalas: (0,39, 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Nustatytasis palankus poveikis IBLR rodmeniui buvo nuosekliai stebimas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuosius pagal amžių, lytį ir rasę. Rezultatai taip pat buvo panašūs analizuojant pagal stratifikavimo veiksnus, atsižvelgiant į ligos stadiją ir BRAF V600 mutacijos tipą.

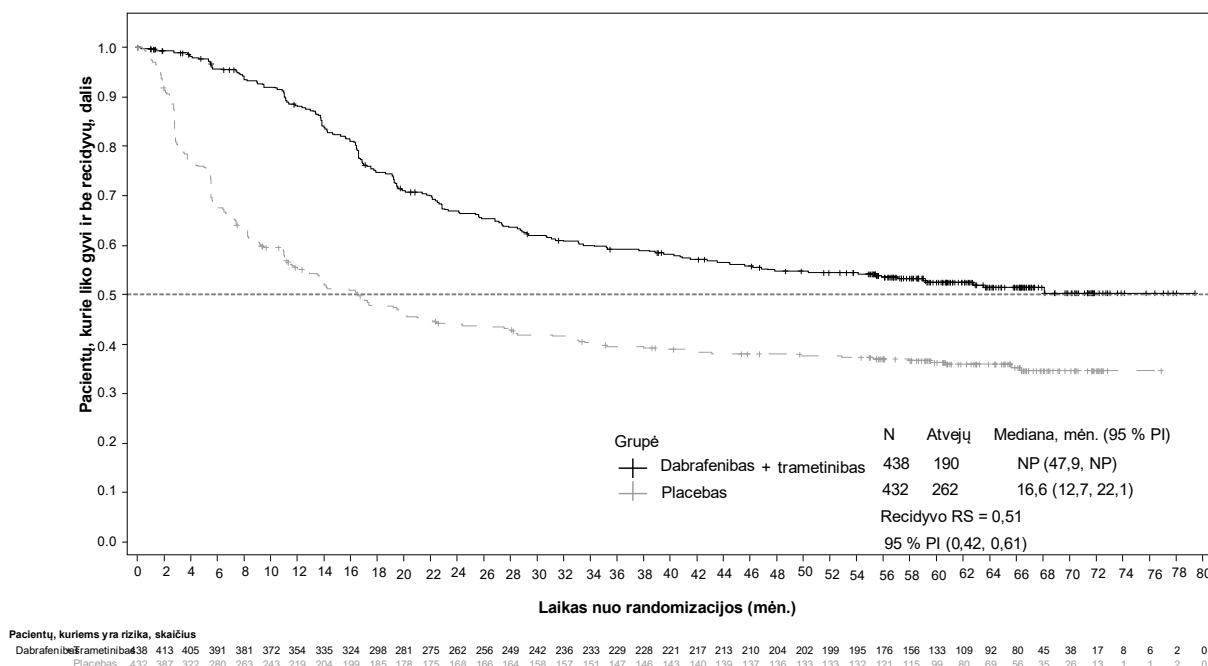
13 lentelė Tyrėjo įvertinto IBLR rodmens rezultatai BRF115532 (COMBI-AD pirminės analizės) tyrimo duomenimis

IBLR rodmuo	Dabrafenibas + Trametinibas N = 438	Placebas N = 432
Atvejų skaičius, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Recidyvas	163 (37 %)	247 (57 %)
Recidyvas su atokiaja metastaze	103 (24 %)	133 (31 %)
Mirtis	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Mediana (mėn.)	NP	16,6
(95 % PI)	(44,5, NP)	(12,7, 22,1)
Rizikos santykis ^[1]	0,47	
(95 % PI)	(0,39, 0,58)	
p reikšmė ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
1-ųjų metų dažnis (95 % PI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
2-ųjų metų dažnis (95 % PI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
3-ųjų metų dažnis (95 % PI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

^[1] Rizikos santykis apskaičiuotas pagal stratifikuotą *Pike* modelį.
^[2] p reikšmė apskaičiuota pagal dvikryptį stratifikuotą log-rank testą (stratifikavimo veiksniai buvo ligos stadija – IIIA arba IIIB, arba IIIC – ir BRAF V600 mutacijos tipas – V600E arba V600K)
NP – neįvertinamas

Remiantis atnaujintais papildomų 29 mėnesių trukmės stebėjimo duomenimis ir lyginant su pirminės analizės duomenimis (mažiausioji stebėjimo trukmė buvo 59 mėnesių), toliau buvo nustatomas naudingas poveikis IBLR reikšmei, o apskaičiuotasis RS buvo 0,51 (95 % PI: 0,42; 0,61) (žr. 4 paveikslą). 5 metų IBLR rodiklis buvo 52 % (95 % PI: 48, 58) vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje, lyginat su 36 % (95 % PI: 32, 41) placebo grupėje.

4 paveikslas BRF115532 tyrimo metu nustatyto IBLR rodmens Kaplan-Meier kreivės (ITT populiacija, atnaujinti duomenys)



Galutinės BI analizės metu būklės stebėjimo trukmės mediana buvo 8,3 metų vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje ir 6,9 metų placebo grupėje. 125 atvejais (29 %) vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje ir 136 atvejais (31 %) placebo grupėje stebėtas BI skirtumas nebuvo

statistiškai reikšmingas (RS = 0,80; 95 % PI: 0,62, 1,01). Apskaičiuotieji 5 metų BI rodmenys buvo 79 % vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje ir 70 % placebo grupėje, o 10 metų BI rodmenys buvo 66 % vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje ir 63 % placebo grupėje.

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys

BRF113928 tyrimas

Trametinibo derinio su dabrafenibu veiksmingumas ir saugumas buvo ištirti atlikus II fazės, trijų kohortų, daugiacentrį, ne atsitiktinių imčių, atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo IV stadijos NSLPV su BRAF V600E mutacija sergantys pacientai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BAD, nustatytas naudojantis RECIST 1.1 kriterijais, kai atsakas buvo įvertintas tyrėjo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo AT, ILNP, BI, saugumas ir populiacinės farmakokinetikos rodikliai. Atliekant duomenų jautrumo analizę, BAD, AT ir ILNP rodikliai taip pat buvo įvertinti Nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto (angl. *Independent Review Committee – IRC*).

Į kohortas pacientai buvo įtraukiami nuosekliai:

- A kohorta: monoterapija (dabrafenibu po 150 mg du kartus per parą), įtraukti 84 pacientai. 78 pacientams anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas dėl metastazavusios ligos.
- B kohorta: vaistinių preparatų derinys (po 150 mg dabrafenibo du kartus per parą ir po 2 mg trametinibo kartą per parą), įtraukti 59 pacientai. 57 pacientams anksčiau buvo skirtos 1-3 sisteminio gydymo schemos dėl metastazavusios ligos. 2 pacientams anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio gydymas, ir jie buvo įtraukti į C kohortos pacientų analizę.
- C kohorta: vaistinių preparatų derinys (po 150 mg dabrafenibo du kartus per parą ir po 2 mg trametinibo kartą per parą), 34 pacientai. Visiems pacientams tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skirta pirmos eilės gydymui dėl metastazavusios ligos.

Tarp visų 93 pacientų, kurie buvo įtraukti į vaistinių preparatų derinio vartojimo B ir C kohortas, daugelis pacientų buvo baltaodžiai (> 90 %), o santykis tarp moteriškosios ir vyriškosios lyčių pacientų buvo panašus (atitinkamai 54 % ir 46 %); amžiaus mediana tiems pacientams, kuriems skirtas antrosios ar paskesnės eilės gydymas, buvo 64 metai, o tiems pacientams, kuriems skirtas pirmos eilės gydymas, buvo 68 metai. Daugelio pacientų (94 %), kurie buvo įtraukti į vaistinių preparatų derinio vartojimo kohortas, funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. 26 pacientai (28 %) anksčiau niekada nerūkė. Daugeliui pacientų histologiškai buvo nustatytas neplokščialąstelinis navikas. Pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas, populiacijoje 38 pacientams (67 %) buvo skirtas vienos eilės sisteminis gydymas dėl metastazavusio vėžio.

Pirminės analizės metu, pagrindinė vertinamoji baigtis pagal tyrėjo įvertintą BAD rodiklį pirmos eilės gydymo populiacijoje buvo 66,7 % (95 % PI, 52,9 %, 78,6 %). Šie duomenys buvo statistiškai reikšmingi, kad būtų atmesta nulinė hipotezė, jog skiriant dabrafenibo ir trametinibo derinį šiai NSLPV sergančiųjų populiacijai BAD rodiklis yra lygus 30 % arba mažesnis. IRC atliktos BAD analizės rezultatai atitiko tyrėjų įvertinimą. Galutinė veiksmingumo analizė, atlikta praėjus 5 metams po paskutinės tiriamojo pirmosios dozės, pateikta 14 lentelėje

14 lentelė Veiksmingumo duomenų santrauka vaistinių preparatų derinio vartojimo kohortose, remiantis tyrėjų ir nepriklausomu radiologiniu įvertinimu

Vertinamoji baigtis	Analizė	Pirmos eilės derinys N = 36 ¹	Antros ar paskesnės eilės derinys N = 57 ¹
Bendrasis patvirtintas atsakas n (%) (95 % CI)	Tyrėjo 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)
AT mediana Mėn. (95 % PI)	Tyrėjo IRC	10,2 (8,3, 15,2) 15,2 (7,8, 23,5)	10,2 (6,9, 16,7) 8,6 (5,2, 16,8)
ILNP mediana Mėn. (95 % PI)	Tyrėjo 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)
BI mediana Mėn. (95 % PI)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)
¹ Duomenų analizės data: 2021 m. sausio 7 d.			

Kiti tyrimai - karščiavimo valdymo analizė

Klinikinis tyrimas CPDR001F2301 (COMBI-i) ir klinikinis tyrimas CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)
Karščiavimas nustatytas pacientams, gydytiems dabrafenibo ir trametinibo deriniu. Remiantis pradiniais kombinuotojo gydymo registracijos tyrimų duomenimis, gydant neoperuotą arba metastazavusią melanomą (COMBI-d ir COMBI-v; bendras n = 559) ir skiriant adjuvantinį melanomos gydymą (COMBI-AD, n = 435), pasireiškus karščiavimui (paciento kūno temperatūra yra $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), rekomenduojama nutraukti tik dabrafenibo vartojimą. Dviejų tolimesnių klinikinių tyrimų metu, gydant neoperuotą arba metastazavusią melanomą (COMBI-i kontrolinė grupė, n = 264) ir adjuvantinę melanomą (COMBI-Aplus, n = 552), buvo patariama nutraukti abiejų vaistinių preparatų vartojimą, paciento kūno temperatūrai pakilus $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), arba pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams (COMBI-i; COMBI-Aplus esant pakartotinam karščiavimui). COMBI-i ir COMBI-Aplus klinikinių tyrimų metu rečiau pasireiškė 3/4 laipsnio karščiavimas, karščiavimas su komplikacijomis, hospitalizacija dėl sunkių ypatingos svarbos nepageidaujamų reiškinių (angl. *adverse events of special interest*, AESI), ilgalaikis karščiavimo AESI gydymas, ir visam laikui nutrauktas abiejų vaistinių preparatų vartojimas dėl karščiavimo AESI (pastarasis tik adjuvantinio gydymo metu), lyginant su COMBI-d, COMBI-v ir COMBI-AD klinikiniais tyrimais. COMBI-Aplus klinikinio tyrimo bendras pagrindinės vertinamosios baigties 3/4 laipsnio karščiavimo, hospitalizacijos ar visiško gydymo nutraukimo dėl karščiavimo dažnis buvo 8,0 % (95 % PI: 5,9, 10,6), lyginant su istoriniais (COMBI-AD) duomenimis 20,0 % (95 % PI: 16,3, 24,1).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti melanomos ir piktybinių navikų gydymo trametinibu tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgertas trametinibas yra absorbuojamas ir laikotarpio, per kurį pasiekiamos didžiausios koncentracijos, mediana yra 1,5 valandos po dozės suvartojimo. Išgertos 2 mg tabletės vidutinis absoliutus biologinis prieinamumas yra 72 %, palyginti su į veną suleista (i. v.) mikrodoze. Vartojant kartotines dozes, ekspozicija didėjo ($C_{\max}$ ir AUC) proporcingai dozei. Vartojant 2 mg dozes vieną kartą per parą, apykaitos pusiausvyros $C_{\max}$, $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ ir prieš dozės išgėrimą buvusios koncentracijos

geometriniai vidurkiai buvo atitinkamai 22,2 ng/ml, 370 ng*val./ml ir 12,1 ng/ml ir buvo mažas didžiausios koncentracijos: mažiausios koncentracijos santykis (1,8). Kintamumas skirtingų tiriamųjų organizme apykaitos pusiausvyros sąlygomis buvo mažas (< 28 %).

Vartojant kartotines dozes, trametinibas kaupiasi organizme (vidutinis kaupimosi santykis vartojant 2 mg dozę vieną kartą per parą yra lygus 6,0). Apykaitos pusiausvyrą pasiekama 15-ą parą.

Išgėrus vienkartinę dozę su labai riebiu, labai kaloringu maistu, C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 70 % ir 10 %, palyginti su rodmenimis, gautais geriant vaistinį preparatą nevalgius (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Pasiskirstymas

97,4 % trametinibo prisijungia prie plazmos baltymų. Trametinibo pasiskirstymo tūris suleidus 5 µg mikrodozę į veną buvo maždaug 1 200 l.

Biotransformacija

In vitro ir *in vivo* tyrimai parodė, kad daugiausia trametinibo metabolizuojama vien tik deacetilinimo būdu arba deacetilinimo kartu su monooksigenacijos būdu. Manoma, kad CYP3A4 oksidacijos būdu metabolizuojama nedidelė vaistinio preparato dalis. Deacetilinimas vyksta tarpininkaujant karboksilesterazėms 1b, 1c ir 2, galimai tarpininkaujant kitiems hidrolizės fermentams.

Išgėrus vienkartinę arba geriant kartotines trametinibo dozes, nepakitęs trametinibas yra pagrindinė plazmoje esanti medžiaga.

Eliminacija

Vidutinis galutinės pusinės eliminacijos periodas trunka 127 valandas (5,3 paros) po vienkartinės dozės suvartojimo. Į veną suleisto trametinibo klirensas iš plazmos yra 3,21 l/val.

Per 10 parų rinkimo laikotarpį, bendras iš organizmo pašalintos medžiagos kiekis po vienkartinės žymėtojo trametinibo tirpalo dozės išgėrimo buvo mažas (< 50 %) dėl ilgo pusinės eliminacijos periodo. Vaistinio preparato sudėtyje esanti medžiaga buvo pašalinta daugiausia su išmatomis (> 80 % nepakitusios radioaktyvios medžiagos) ir nedidelis kiekis su šlapimu (≤ 19 %). Mažiau kaip 0,1 % pasišalinusios dozės buvo pašalinta su šlapimu nepakitusio vaistinio preparato pavidalu.

Ypatingų populiacijų pacientai

Sutrikusi kepenų funkcija

Farmakokinetikos duomenų populiacijoje analizė ir klinikinės farmakologijos tyrimo su pacientais, kurių kepenų funkcija normali ar kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus, bilirubino koncentracijos padidėjimas ir (arba) AST suaktyvėjimas (remiantis Nacionalinio vėžio instituto, angl., *National Cancer Institute [NCI]* klasifikacija) duomenys rodo, kad kepenų funkcija reikšmingai neveikia išgerto trametinibo klirensą.

Sutrikusi inkstų funkcija

Nesitikima, kad inkstų funkcijos sutrikimas kliniškai reikšmingai veiktų trametinibo farmakokinetines savybes, nes trametinibo per inkstus šalinama mažai. Trametinibo farmakokinetinės savybės buvo apibūdintos, išanalizavus trametinibo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių 223 pacientų, kuriems buvo lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, ir 35 pacientų, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, farmakokinetikos populiacijoje duomenis. Lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas neveikė trametinibo ekspozicijos (< 6 % kiekvienoje grupėje). Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize (kitimo sritis nuo 19 iki 92 metų), amžius kliniškai reikšmingai neveikė trametinibo farmakokinetinių savybių. Saugumo pacientams, kuriems yra ≥ 75 metų, duomenys yra riboti (žr. 4.8 skyrių).

Rasė

Nepakanka duomenų, kad būtų galima įvertinti galimą rasės įtaką trametinibo farmakokinetinėms savybėms, nes yra tik europidų tiriamųjų duomenys.

Vaikų populiacija

Farmakokinetinė trametinibo ekspozicija paauglių organizme, kai dozė buvo koreguojama pagal svorį, atitiko suaugusių pacientų organizme stebėtą ekspoziciją.

Kūno masė ir lytis

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje duomenų analize, pastebėta, kad lytis ir kūno masė turi įtakos išgerto trametinibo klirensui. Nors numatoma, kad smulkesnių moteriškos lyties tiriamųjų organizme bus didesnė vaistinio preparato ekspozicija nei stambesnių vyriškos lyties tiriamųjų organizme, nesitikima, kad šie skirtumai būtų kliniškai reikšmingi ir dozės koreguoti nereikia.

Vaistinių preparatų sąveika

Trametinibo poveikis vaistinių medžiagų metabolizmą veikiantiems fermentams ir nešikliams. Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad trametinibas greičiausiai neveikia kitų vaistinių preparatų farmakokinetinių savybių. Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, trametinibas neslopina CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ir CYP3A4. Nustatyta, kad trametinibas *in vitro* slopina CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19, sužadina CYP3A4 ir slopina nešiklius OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp ir BCRP. Vis dėlto, atsižvelgiant į nedidelę dozę ir nedidelę susidarančią sisteminę ekspoziciją, palyginti su slopinamosios ir sužadinamosios galios dydžiais *in vitro*, manoma, kad trametinibas neslopina ir nesužadina šių fermentų ar nešiklių *in vivo*, nors gali pasireikšti trumpalaikis BCRP substratų slopinimas žarnyne (žr. 4.5 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis trametinibui: Tyrimų *in vitro* ir *in vivo* duomenys rodo, kad kiti vaistiniai preparatai trametinibo farmakokinetikos greičiausiai neveikia. Trametinibas nėra CYP fermentų arba nešiklių BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 ir MATE1 substratas. Trametinibas *in vitro* yra BSEP ir vaistinių preparatų šalinimo nešiklio P-gp substratas. Nors nesitikima, kad trametinibo ekspoziciją įtakotų BSEP slopinimas, tačiau negalima atmesti tikimybės, jog stipriai slopinant kepenų P-gp nešiklį gali padidėti trametinibo koncentracija (žr. 4.5 skyrių).

Trametinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams: kartotinių trametinibo dozių poveikis sudėtinių geriamųjų kontraceptikų (noretindrono ir etinilestradiolio), farmakokinetikai pusiausvyrinės apykaitos metu buvo nustatytas klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 19 pacienčių, sergančių solidiniais navikais. Noretindrono ekspozicija padidėjo 20 %, o etinilestradiolio ekspozicija buvo panaši, kaip ir vartojant kartu su trametinibu. Remiantis šiais rezultatais manoma, kad hormoniniai kontraceptikai veiksmingumo nepraranda, jeigu jų vartojama trametinibo monoterapijos metu.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Trametinibo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Trametinibas nesukėlė genotoksinio poveikio tyrimų, kurių metu buvo įvertintos reversinės bakterijų mutacijos, chromosomų aberacijos žinduolių ląstelėse ir žiurkių kaulų čiulpų ląstelių mikrobranduoliuose, metu.

Žmogui vartojamas trametinibas gali sutrikdyti moters vaisingumą, nes kartotinių dozių vartojimo tyrimų duomenimis, padaugėjo cistinių folikulų ir sumažėjo geltonkūnių žiurkių patelėms, kurių

organizme ekspozicija buvo mažesnė už tą, kuri būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC.

Be to, žiurkių jaunikliams paskyrus trametinibo, pastebėti sumažėjęs kiaušidžių svoris, nežymus patelių lytinio brendimo (makšties atsivėrimo ir pieno liaukos latakų terminalinio galo iškilimų skaičiaus padidėjimo) požymių vėlavimas bei nežymi gimdos paviršinio epitelio hipertrofija. Visi šie pokyčiai buvo grįžtami nutraukus vaistinio preparato skyrimą ir jie priskirtini farmakologiniam poveikiui. Vis dėlto ne ilgiau kaip 13 savaičių trukusių toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir šunimis metu gydymo sukkelto poveikio patinų reprodukciniams audiniams nepastebėta.

Toksinio poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais duomenimis, trametinibas sukėlė toksinį poveikį motininėms patelėms ir vystymuisi. Remiantis tyrimų su žiurkėmis duomenimis, sumažėjo vaisiaus kūno masė ir padaugėjo rezorbcijų po implantacijos atvejų, kai ekspozicijos buvo mažesnės arba šiek tiek didesnės už tas, kurios būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC. Remiantis toksiškumo embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimų su triušiais duomenimis, sumažėjo vaisiaus kūno masė, padaugėjo abortų, padažnėjo nepilno sukaulėjimo ir skeleto apsigimimo atvejų, kai ekspozicijos buvo mažesnės už tas, kurios būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC.

Kartotinių dozių tyrimo duomenimis, stebėtas poveikis po trametinibo ekspozicijos daugiausiai pasireiškė odoje, virškinimo trakte, kraujo sistemoje, kauluose ir kepenyse. Dauguma reiškinų buvo grįžtami po vaistinio preparato nevartojimo laikotarpio. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, po 8 savaičių $\geq 0,062$ mg/kg dozės per parą vartojimo (ekspozicija atitinka maždaug 0,8 ekspozicijos, kuri būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC) buvo stebėta kepenų ląstelių nekrozė ir transaminazių suaktyvėjimas.

Tyrimų su pelėmis duomenimis, po 3 savaičių $\geq 0,25$ mg/kg trametinibo dozės per parą vartojimo (maždaug 3 kartus didesnė už ekspoziciją, kuri būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC) buvo stebėtas širdies susitraukimų dažnio, širdies masės ir kairiojo skilvelio funkcijos sumažėjimas be histopatologinių širdies pokyčių. Tyrimų su suaugusiomis žiurkėmis duomenimis, daugybinių organų mineralizacija buvo susijusi su fosforo koncentracijos serume padidėjimu ir buvo glaudžiai susijusi su širdies, kepenų ir inkstų nekroze ir kraujavimu iš plaučių, kai ekspozicijos buvo panašios į tas, kurios būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme. Tyrimų su žiurkėmis duomenimis, buvo stebėta epifizijų hipertrofija ir kaulų apykaitos suintensyvėjimas, bet nesitikima, kad epifizijų hipertrofija būtų kliniškai reikšminga suaugusiam žmogui. Žiurkėmis ir šunims girdant dozes, kurias vartojant organizme atsiranda klinikinė ekspozicija arba mažesnė, buvo stebėta kaulų čiulpų nekrozė, užkrūčio liaukos ir su žarnomis susijusio limfoidinio audinio atrofija bei limfmazgių, blužnies ir užkrūčio liaukos limfoidinio audinio nekrozė, o tai gali sutrikdyti imuninę funkciją. Žiurkių jaunikliams skiriant 0,35 mg/kg kūno svorio per parą dozę (maždaug dukart didesnė už ekspoziciją, kuri būna gydymą dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į AUC), stebėtas padidėjęs širdies svoris be histopatologinių pokyčių.

Trametinibas sukėlė fototoksinį poveikį 3T3 neutralios raudonos šviesos pasisavinimo (angl., *Neutral Red Uptake [NRU]*) mėginiuose su pelių fibroblastais *in vitro*, esant reikšmingai didesnėms koncentracijom už klinikinę žmogaus ekspoziciją (IC_{50} esant 2,92 μ g/ml, ≥ 130 kartų didesnė klinikinė žmogaus ekspozicija, atsižvelgiant į C_{max}), o tai rodo, kad fototoksinio poveikio pacientams, vartojantiems trametinibą, rizika yra maža.

Derinys su dabrafenibu

Tyrimo su šunimis, kurie trametinibo ir dabrafenibo derinį vartojo 4 savaites, metu nustatyta toksinio poveikio virškinimo traktui požymių ir užkrūčio liaukos limfodinių ląstelių kiekio sumažėjimas, kai ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su buvusiais šunimis, kurie vartojo tik trametinibo. Vertinant kitus aspektus, toksinio poveikio savybės buvo panašios į nustatytas panašių monoterapijos tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Hipromeliozė (E464)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Magnio stearatas (E470b)
Natrio laurilsulfatas
Koloidinis silicio dioksidas (E551)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Polietilenglikolis
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Hipromeliozė (E464)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Magnio stearatas (E470b)
Natrio laurilsulfatas
Koloidinis silicio dioksidas (E551)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Polietilenglikolis
Polisorbatas 80 (E433)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas

3 metai

Atidarytas buteliukas

Atidarius laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir suvartoti per 30 parų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Buteliuke yra sausiklis.

Pakuočių dydžiai. Viename buteliuke yra 7 arba 30 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. birželio 30 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. vasario 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovėnija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės
trametinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 0,5 mg trametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklis, kurio negalima išimti arba suvalgyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/931/001	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/931/002	30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

mekinist 0,5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mekinist 0,5 mg tabletės
trametinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 0,5 mg trametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 tabletės

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/931/001	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/931/002	30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės
trametinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 2 mg trametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklis, kurio negalima išimti arba suvalgyti.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/931/005	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/931/006	30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

mekinist 2 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Mekinist 2 mg tabletės
trametinibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 2 mg trametinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 tabletės

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/931/005	7 plėvele dengtos tabletės
EU/1/14/931/006	30 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės trametinibas (*trametinibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Mekinist ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Mekinist
3. Kaip vartoti Mekinist
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Mekinist
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Mekinist ir kam jis vartojamas

Mekinist yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos trametinibo. Šiuo vaistu, vien juo ar derinyje su kitu vaistu, kurio sudėtyje yra dabrafenibo, gydomas tam tikro tipo odos vėžys, vadinamas melanoma, kuris yra išplitęs į kitas kūno vietas, arba kurio negalima pašalinti chirurginės operacijos būdu.

Mekinist derinyje su dabrafenibu taip pat vartojamas siekiant apsaugoti, kad melanoma neatsinaujintų po to, kai ji buvo pašalinta chirurginės operacijos metu.

Mekinist derinyje su dabrafenibu taip pat vartojamas gydyti nuo nesmulkiąstelinio plaučių vėžio (NSLPV).

Abu vėžio tipai turi ypatingą pokytį (mutaciją) geno, vadinamo BRAF, V600 padėtyje. Ši geno mutacija gali būti vėžio atsiradimo priežastimi. Jums skirtas vaistas veikia šio mutavusio geno koduojamus baltymus ir lėtina arba sustabdo vėžio augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Mekinist

Mekinist turi būti vartojama tik melanomoms ir NSLPV, su BRAF mutacija, gydyti. Todėl prieš pradėdamas gydymą, Jūsų gydytojas ištirs, ar yra ši mutacija.

Jei gydytojas nuspręs, kad Jūs turite būti gydomi Mekinist ir dabrafenibo deriniu, **atidžiai perskaitykite ir šį, ir dabrafenibo pakuotės lapelį.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Mekinist vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija trametinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu galvojate, kad yra tokia aplinkybė, apie tai pasakykite gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą. Jūsų gydytojas turi žinoti, jeigu Jums:

- yra kokių nors **kepenų sutrikimų**. Jūsų gydytojas gali paimti kraujo mėginius Jūsų kepenų funkcijai įvertinti šio vaisto vartojimo metu;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **inkstų sutrikimų**;
- yra arba kada nors buvo **plaučių ar kvėpavimo sutrikimų**;
- yra širdies sutrikimų, tokių kaip širdies nepakankamumas (kuris gali sukelti dusulį, pasunkėjusį kvėpavimą gulint, pėdų ar kojų patinimą) ar širdies ritmo sutrikimas. Gydytojas turėtų patikrinti Jūsų širdies veiklą prieš gydymą ir gydymo metu.
- yra akių sutrikimų, įskaitant venos, kuria kraujas nuteka iš akies, užsikimšimą (tinklainės venos užakimą) ar akių patinimą, kurį gali sukelti skysčių nutekėjimas (chorioretinopatija).

Prieš Mekinist vartojimą kartu su dabrafenibu Jūsų gydytojas turi žinoti, jeigu Jums:

- yra kitokios rūšies **vėžys nei melanoma ar NSLPV**, kadangi Mekinist vartojimo metu gali būti didesnė ne odos vėžio atsiradimo rizika.

Jeigu galvojate, kad yra kurių nors iš šių aplinkybių, **apie tai pasakykite gydytojui**.

Būklės, į kurias turite atkreipti dėmesį

Kai kuriems Mekinist vartojantiems žmonėms atsiranda kitų būklių, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius simptomus, kad galėtumėte į juos atkreipti dėmesį.

Kraujavimas

Mekinist arba jo ir dabrafenibo derinio vartojimas gali sukelti sunkų kraujavimą, įskaitant kraujavimą į smegenis, virškinimo traktą (pvz., skrandį, tiesiąją žarną ar žarnyną), plaučius ir kitus organus, tai gali sukelti mirtį. Galimi kraujavimo simptomai yra:

- galvos skausmas, svaigulys ar silpnumo pojūtis;
- kraujas išmatose arba juodos išmatos;
- kraujas šlapime;
- pilvo skausmas;
- kosėjimas ar vėmimas krauju.

Jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, apie tai kiek įmanoma greičiau **pasakykite gydytojui**.

Karščiavimas

Mekinist arba jo ir dabrafenibo derinio vartojimas gali sukelti karščiavimą, nors toks poveikis labiau tikėtinas, jei esate gydomi vaistų deriniu (taip pat žr. 4 skyrių). Kai kuriais atvejais karščiuojantiems žmonėms gali sumažėti kraujospūdis, atsirasti svaigulys ar kitokių simptomų.

Jei, vartojant vaistą, Jūsų kūno temperatūra taps didesnė kaip 38° C arba jausite, kad pradedate karščiuoti, **apie tai nedelsiant pasakykite gydytojui**.

Širdies sutrikimas

Mekinist gali sutrikdyti širdies veiklą arba pasunkinti esamą širdies sutrikimą (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Širdies būklės“) pacientams, vartojantiems Mekinist derinyje su dabrafenibu.

Pasakykite gydytojui, jeigu yra sutrikusi Jūsų širdies veikla. Jūsų gydytojas atliks tyrimus, kad įvertintų, ar Jūsų širdies veikla yra gera prieš gydymą ir gydymo šiuo vaistu metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajutote tarsi širdies daužymąsi arba širdies plakimo padažnėjimą ar neritmišką plakimą, pasireiškė svaigulys, nuovargis, galvos sukimasis, dusulys arba kojų patinimas. Jeigu bus būtina, Jūsų gydytojas gali nuspręsti pertraukti arba nutraukti gydymą.

Odos pokyčiai, galintys rodyti naują odos vėžį

Gydytojas patikrins Jūsų odos būklę prieš pradėdant vartoti šio vaisto ir reguliariai vaisto vartojimo metu. **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei vaisto vartojimo metu ar po gydymo pastebėsite bet kokių odos pokyčių (taip pat žr. 4 skyrių).

Akių sutrikimai

Vartojant šio vaisto, gydytojas turės ištirti Jūsų akis.

Jeigu vartojant šio vaisto parausta akys ir pasireiškia akių dirginimas, miglotas matymas, akies skausmas arba atsiranda kitų regėjimo pokyčių, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui** (taip pat žr. 4 skyriuje).

Mekinist vartojimas gali sukelti akių sutrikimus, įskaitant apakimą. Mekinist vartoti nerekomenduojama, jeigu kada nors buvo užsikimšusi vena, kuria kraujas nuteka iš akies (tinkalinės venos užakimas). Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu atsiranda išvardytų akių sutrikimų simptomų: miglotas matymas, apakimas arba regėjimo pokyčiai, spalvotų taškų ar ratilų matymas (matomi neryškūs objektų kontūrai). Jeigu bus būtina, Jūsų gydytojas gali nuspręsti pertraukti arba nutraukti Jūsų gydymą.

Kepenų sutrikimai

Mekinist arba jo derinys su dabrafenibu gali sukelti kepenų sutrikimų, kurie gali progresuoti iki sunkios būklės, pavyzdžiui, kepenų uždegimo ir kepenų nepakankamumo, kurie gali būti mirtini. Gydytojas periodiškai stebės Jūsų būklę. Netinkamą kepenų veiklą rodyti galintys požymiai yra:

- apetito netekimas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- odos ar akių baltymų pageltimas (gelta);
- šlapimo patamsėjimas;
- odos niežėjimas.

Jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, apie tai kiek įmanoma greičiau **pasakykite gydytojui**.

Plaučių ar kvėpavimo sutrikimai

Pasakykite gydytojui, jei Jums atsiras bet kokių plaučių ar kvėpavimo sutrikimų, įskaitant kvėpavimo pasunkėjimą, kuris dažnai pasireiškia kartu su sausu kosuliu, dusuliu ir nuovargiu. Gydytojas prieš vaisto vartojimo pradžią gali nurodyti ištirti plaučių funkciją.

Raumenų skausmas

Mekinist gali sukelti raumenų irimą (rabdomiolizę). Kiek įmanoma greičiau **pasakykite gydytojui**, jei Jums atsiras bet kuris iš šių simptomų:

- raumenų skausmas;
- inkstų pažeidimo sukeltas šlapimo patamsėjimas.

Jei reikia, gydytojas gali nuspręsti sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą.

➔ **Perskaitykite informaciją šio pakuotės lapelio 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).**

Skylė skrandyje ar žarnyne (perforacija)

Vartojant Mekinist arba Mekinist kartu su dabrafenibu gali padidėti rizika skylių atsiradimui žarnų sienelėje. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado stiprus pilvo skausmas.

Sunkios odos reakcijos

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas žmonėms, vartojantiems Mekinist kartu su dabrafenibu. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote kokių nors odos pokyčių (žr. 4 skyrių, kad atpažinti simptomus).

Uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius

Uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius (sarkoidozė). Paprastai sarkoidozė pasireiškia šiais simptomais: kosuliu, dusuliu, limfmazgių patinimu, regėjimo sutrikimais, karščiavimu, nuovargiu, sąnarių skausmu ir patinimu ir liečiant skausmingais guzeliais ant odos. Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, pasakykite apie tai gydytojui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Retais atvejais Mekinist ir dabrafenibo derinys gali sukelti ligą (hemofagocitinę limfohistiocitozę arba HLH), dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Šios ligos simptomai gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, padidėję limfmazgiai, kvėpavimo sunkumai, nesant rimtų priežasčių besiformuojančios kraujosruvos, inkstų patologijos ir širdies veiklos sutrikimai. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu tuo pat metu pasireiškštų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas.

Naviko (tumoro) lizės sindromas

Jei Jums pasireiškia šie simptomai: pykinimas, dusulys, širdies ritmo sutrikimai, raumenų mėšlungis, traukuliai, drumstas šlapimas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis, nedelsdami pasakykite gydytojui, nes tai gali būti pavojinga gyvybei būklė. Jus gali sukelti medžiagų apykaitos komplikacijos, kurios gali atsirasti vėžio gydymo metu dėl greito vėžinių ląstelių irimo skilimo atsiradusių medžiagų (naviko (tumoro) lizės sindromas arba TLS), todėl gali pakisti inkstų funkcija (taip pat žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Mekinist nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, nes Mekinist poveikis jaunesniems kaip 18 metų žmonėms nežinomas.

Kiti vaistai ir Mekinist

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, prieš pradėdami gydymą, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Turėkite su savimi Jūsų vartojamų vaistų sąrašą, kad jį galėtumėte parodyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, prieš įsigyjant naują vaistą.

Mekinist vartojimas su maistu ir gėrimais

Svarbu, kad Mekinist išgertumėte nevalgę, nes maistas gali keisti vaisto absorbciją Jūsų organizme (žr. 3 skyrių).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Mekinist nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Mekinist gali pakenkti vaisiui.
- Jeigu esate pastoti galinti moteris, turite naudoti veiksmingą apsisaugojimo nuo nėštumo priemonę (kontracepciją) Mekinist vartojimo metu ir vėliau dar mažiausiai 16 savaičių po vaisto vartojimo pabaigos.
- Jeigu vartojate Mekinist kartu su dabrafenibu, hormoninių apsisaugojimo nuo nėštumo priemonių (pvz.: tabletės, injekcijos ar pleistrai) veiksmingumas gali sumažėti. Vartodama šių vaistų derinį, turite naudoti kitą veiksmingą kontracepcijos metodą. Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.
- Jei pastojote vartodama Mekinist, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

Mekinist nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu

Nežinoma, ar Mekinist sudėtyje esančios medžiagos išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui. Vartojant Mekinist, kūdikio žindyti nerekomenduojama. Kartu su gydytoju turėsite nuspręsti, ką pasirinkti: tolimesnį gydymą Mekinist ar kūdikio žindymą.

Vaisingumas (vyrų ir moterų)

Mekinist gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą.

Mekinist vartojimas kartu su dabrafenibu. Dabrafenibas gali visam laikui sumažinti vyrų vaisingumą. Be to, vyrams, kurie vartoja dabrafenibą, gali sumažėti spermijų kiekis, o vaisto vartojimą nutraukus, spermijų skaičius gali nebapti normalus.

Prieš pradėdami gydymą dabrafenibu aptarkite su gydytoju, kaip galima pagerinti galimybes ateityje susilaukti vaikų.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto poveikio vaisingumui, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mekinist gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali paveikti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jeigu jaučiatės pavargę arba juntate silpnumą, sutriko regėjimas arba labai trūksta energijos.

Šio šalutinio poveikio aprašymą galite rasti kituose skyriuose (žr. 2 ir 4 skyrius).

Perskaitykite visą informaciją, esančią šiame pakuotės lapelyje.

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, jeigu dėl ko nors abejojate. Jūsų liga, pasireiškiantys simptomai ir gydymo aplinkybės gali taip pat veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Mekinist sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Mekinist

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek vaisto reikia gerti?

Įprasta Mekinist vartojamo vieno ar derinyje su dabrafenibu dozė yra viena 2 mg tabletė vieną kartą per parą. Rekomenduojama kartu su Mekinist vartojamo dabrafenibo dozė yra po 150 mg du kartus per parą.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti sumažinti vaisto dozę, jeigu Jums pasireiškia šalutinis poveikis.

Nevartokite daugiau Mekinist nei rekomendavo Jūsų gydytojas, nes gali padidėti šalutinio poveikio rizika.

Kaip vartoti vaistą?

Nurykite visą tabletę, užsigėrdami pilna stikline vandens.

Gerkite Mekinist vieną kartą per parą nevalgę (likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po pavalgymo). Tai reiškia, kad:

- išgėrę Mekinist, turite palaukti ne trumpiau kaip 1 valandą ir tik tada valgyti;
- pavalgę, turite palaukti ne trumpiau kaip 2 valandas ir tik tada išgerti Mekinist.

Gerkite Mekinist maždaug tuo pačiu laiku kiekvieną dieną.

Ką daryti pavartojus per didelę Mekinist dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Mekinist tablečių, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Jeigu įmanoma, parodykite jiems Mekinist pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Mekinist

Jeigu praleistą dozę vėluojate išgerti trumpiau kaip 12 valandų, išgerkite ją iš karto, kai tik prisiminsite. Jeigu praleistą dozę vėluojate išgerti ilgiau kaip 12 valandų, pamirštąją dozę praleiskite ir vartokite kitą dozę įprastu laiku. Stenkitės išgerti tabletes tuo pačiu laiku, kaip įprastai. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Mekinist

Mekinist vartokite visą Jūsų gydytojo rekomenduotą laiką. Nenutraukite vartojimo, kol tai padaryti nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kaip Mekinist reikia vartoti kartu su dabrafenibu

- Mekinist kartu su dabrafenibu visada vartokite tiksliai kaip Jums nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Nekeiskite Mekinist ar dabrafenibo dozės ir nenutraukite gydymo, kol to nenurodys gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.
- **Mekinist** vartokite **kartą per parą, dabrafenibą** vartokite **du kartus per parą**. Gali būti naudinga įprasti abu vaistus kasdien vartoti tuo pačiu metu. Mekinist reikia išgerti **arba** prieš rytinę dabrafenibo dozę, **arba** prieš vakarinę dabrafenibo dozę. Tarp dabrafenibo dozių vartojimo turi praeiti maždaug 12 valandų.
- Mekinist ir dabrafenibą reikia išgerti nevalgius (likus mažiausiai vienai valandai iki valgio ar praėjus dviem valandoms po jo). Vaistą reikia nuryti visą, užgeriant pilna stikline vandens.
- Jei praleisite Mekinist ar dabrafenibo dozę, ją išgerkite, vos tik prisiminsite. Praleistos dozės negerkite ir kitą dozę gerkite įprastu laiku:
 - jeigu iki įprasto kitos Mekinist, kuris vartojamas kartą per parą, dozės išgėrimo liko mažiau kaip 12 valandų;
 - jeigu iki įprasto kitos dabrafenibo, kuris vartojamas du kartus per parą, dozės išgėrimo liko mažiau kaip 6 valandos.
- Jeigu išgėrėte per didelę Mekinist ar dabrafenibo dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Jeigu įmanoma, pasiimkite Mekinist tabletes ir dabrafenibo kapsules. Jeigu įmanoma, parodykite jiems Mekinist ir dabrafenibo pakuotę ir kiekvieno iš jų pakuotės lapelį.
- Jei Jums pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali nuspręsti, kad reikia vartoti mažesnes Mekinist ir dabrafenibo dozes. Vartokite tiksliai tokias Mekinist ir dabrafenibo dozes, kurias nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Širdies būklės

Mekinist gali veikti iš Jūsų širdies išstumiamo kraujo kiekį. Tokio poveikio tikimybė yra didesnė žmonėms, kurie jau turėjo širdies sutrikimą. Būsime ištirti dėl visų širdies sutrikimų vartojant Mekinist. Širdies sutrikimų požymiai ar simptomai gali būti:

- širdies daužymosi, plakimo padažnėjimo ar neritmiško plakimo jutimas;
- svaigulys;
- nuovargis;
- apsvaigimo pojūtis;

- dusulys;
- kojų patinimas.

Kiek galite greičiau **pasakykite gydytojui**, jeigu pasireiškia kuris nors šių simptomų (pasireiškia pirmą kartą arba pasunkėja).

Kraujospūdžio padidėjimas

Mekinist gali sukelti kraujospūdžio padidėjimą pirmą kartą arba kraujospūdžio padidėjimo (hipertenzijos) pasunkėjimą. Jūsų gydytojas arba slaugytojas matuos Jūsų kraujospūdį gydymo Mekinist metu. Iš karto praneškite gydytojui arba slaugytojui, jeigu išmatuojate padidėjusį kraujospūdį, kraujospūdžio padidėjimas sunkėja arba pasireiškia sunkus galvos skausmas, apsvaigimas arba svaigulys.

Kraujavimo sutrikimai

Mekinist gali sukelti sunkius kraujavimo sutrikimus, ypač į galvos smegenis arba iš skrandžio. Iš karto praneškite gydytojui ar slaugytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu atsiranda kokių nors neįprastų kraujavimo požymių, įskaitant:

- galvos skausmą, svaigulį ar silpnumą;
- kraujo ar kraujo krešulių atkosėjimą;
- vėmimą turiniu, kuriame yra kraujo, arba į kavos tirščius panašiu turiniu;
- raudonos arba juodos išmatos, panašios į degutą.

Akių (regėjimo) sutrikimai

Mekinist gali sunkinti akių sutrikimus. Mekinist vartoti nerekomenduojama, jeigu kada nors buvo užakusi akies vena (tinklainės venos užakimas). Jūsų gydytojas gali patarti išsitiirti akis prieš vartojant Mekinist ir gydymo šiuo vaistu metu. Jūsų gydytojas gali patarti nutraukti Mekinist vartojimą arba kreiptis į specialistą, jeigu atsiranda regėjimo sutrikimo požymių ar simptomų, įskaitant:

- apakimą;
- akies paraudimą ir dirginimą;
- spalvotų taškų matymą;
- ratilų matymą (neryškių kontūrų aplink objektus matymą);
- neaiškų matymą.

Jūsų odos pokyčiai

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas žmonėms, vartojantiems Mekinist kartu su dabrafenibu (dažnis nežinomas). Jeigu pastebėjote kurį nors nurodytą pokytį:

- apvalios arba taikinio formos rausvos dėmės ant liemens, viduryje su pūslelėmis. Odos lupimasis. Burnos, gerklės, nosies, genitalijų ir akių opos. Prieš šiuos sunkius odos bėrimus gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso–Džonsono sindromas).
- plačiai išplitęs išbėrimas, karščiavimas, padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas arba padidėjusios jautrumo reakcijos į vaistą).

➔ **nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Iki 3 iš 100 žmonių, Mekinist vartojančių kartu su dabrafenibu, gali atsirasti kitokios rūšies odos vėžys, vadinamas *odos plokščialąsteline karcinoma (oPLK)*. Kitiems pacientams gali atsirasti tam tikros rūšies odos vėžys, vadinamas *pamatinių ląstelių karcinoma (PLK)*. Paprastai tokie odos pokyčiai išlieka lokalūs bei gali būti pašalinami chirurginės operacijos metu ir gydymą Mekinist ir dabrafenibu galima tęsti be pertraukų.

Kai kuriems Mekinist kartu su dabrafenibu vartojantiems žmonėms gali atsirasti naujų melanomų. Tokias melanomas paprastai galima pašalinti chirurginės operacijos metu ir gydymą Mekinist ir dabrafenibu galima tęsti be pertraukų.

Gydytojas patikrins Jūsų odą prieš gydymo dabrafenibu pradžią ir po to dabrafenibo vartojimo laikotarpiu bei 6 mėnesius po jo odos būklę tikrins kas mėnesį, kad būtų pastebėtas bet kokio naujo odos vėžio atsiradimas.

Jūsų gydytojas reguliariai tikrins galvą, kaklą, burną ir limfmazgius, be to, Jums bus atliekami krūtinės ir pilvo srities skenavimai (vadinamieji KT skenavimai). Be to, Jums gali būti atliekami kraujo tyrimai. Tokiais patikrinimais siekiama nustatyti, ar Jūsų organizme neatsiranda bet koks kitoks vėžys, įskaitant plokščialąstelinę karcinomą. Prieš gydymą bei jo pabaigoje rekomenduojama atlikti dubens organų (moterims) ir išangės patikrinimą.

Mekinist, vartojamas vienas ar kartu su dabrafenibu, gali sukelti bėrimą arba į spuogus panašų bėrimą. Vykdykite gydytojo nurodymus, kaip išvengti bėrimo. Kiek galima greičiau pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu kuris nors šių simptomų atsiranda pirmą kartą arba pasunkėja.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsiranda sunkus išbėrimas kartu su kuriais nors išvardytais simptomais: odos pūslėmis, burnos pūslėmis ir opomis, odos lupimusi, karščiavimu, veido arba kojų padų paraudimu ar patinimu.

Kiek galima greičiau pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu atsiranda koks nors išbėrimas arba jeigu bėrimas pasunkėja.

Raumenų skausmas

Mekinist gali sukelti raumenų irimą (rabdomiolizę). Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu Jums pasireiškė kokie nors nauji ar paūmėję simptomai, įskaitant:

- raumenų skausmą;
- šlapimo patamsėjimą dėl inkstų pažeidimo.

Plaučių arba kvėpavimo sutrikimai

Mekinist gali sukelti plaučių uždegimą (pneumonitą arba intersticinę plaučių ligą). Pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jeigu atsiranda naujų plaučių ar kvėpavimo sutrikimų simptomų arba buvę simptomai pasunkėja, įskaitant:

- dusulį;
- kosulį;
- nuovargį.

Imuninės sistemos sutrikimai

Jeigu tuo pat metu pasireiškėtų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas, nedelsdami praneškite gydytojui. Jie gali būti ligų, dėl kurių imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais ir galinčių sukelti įvairius simptomus (hemofagocitinę limfohistiocitozę), požymiai; žr. 2 skyrių (dažnis retas).

Naviko (tumoro) lizės sindromas

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė šie simptomai: pykinimas, dusulys, širdies ritmo sutrikimai, raumenų mėšlungis, traukuliai, drumstas šlapimas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis. Tai gali būti kai kuriems žmonėms mirtinos būklės, pasireiškusios dėl greito vėžinių ląstelių irimo, požymiai (naviko (tumoro) lizės sindromas arba TLS), žr. 2 skyrių (dažnis nežinomas).

Galimas šalutinis poveikis pacientams, vartojantiems vien Mekinist

Šalutiniai poveikiai, kurie Jums gali pasireikšti vartojant tik Mekinist:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujospūdžio padidėjimas (hipertenzija);
- kraujavimas iš įvairių kūno vietų, kuris gali būti lengvas arba sunkus;
- kosulys;
- dusulys;
- viduriavimas;
- blogavimas (pykinimas), šleikštulys (vėmimas);
- vidurių užkietėjimas;

- pilvo diegliai;
- burnos džiūvimas;
- odos išbėrimas, į spuogus panašus išbėrimas, veido paraudimas, odos sausmė arba niežulys (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Odos pokyčiai“);
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas;
- energijos stoka arba silpnumo ir nuovargio pojūtis;
- rankų ar kojų patinimas (periferinė edema);
- karščiavimas.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:

- nenormalūs kepenų būklę rodančių kraujo tyrimo duomenys.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- odos plaukų folikulų uždegimas;
- nagų sutrikimai, pavyzdžiui: nago guolio pokyčiai, nago skausmas, aplink nagą esančių odelių infekcija ir patinimas;
- odos infekcija (celiulitas);
- odos bėrimas su pūlių prisipildžiusiomis pūslėmis (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Odos pokyčiai“);
- alerginė reakcija (jautrumo padidėjimas);
- dehidracija (mažas vandens arba skysčių kiekis organizme);
- miglotas matymas;
- patinimas aplink akis;
- regėjimo sutrikimai (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Akių (regėjimo) sutrikimai“);
- kraujo išstūmimo iš širdies pokyčiai (kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas) (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Širdies būklės“);
- mažesnis nei normalus širdies susitraukimų dažnis ir (arba) širdies ritmo suretėjimas;
- lokalus audinių patinimas;
- plaučių uždegimas (pneumonitas ar intersticinė plaučių liga);
- burnos skausmingumas ir opos, gleivinių uždegimas;
- paraudimas, odos sutrūkinėjimas arba įtrūkimai;
- rankų ar kojų paraudimas ir skausmingumas;
- veido patinimas;
- gleivinės uždegimas;
- silpnumo pojūtis;
- nervų sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti plaštakų ir pėdų skausmas, dilgčiojimas arba sumažėti jų jautrumas ir (arba) gali pasireikšti raumenų silpnumas (periferinė neuropatija).

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali parodyti kraujo tyrimai:

- raudonųjų kraujo ląstelių (eritrocitų) kiekio sumažėjimas (anemija), nenormalūs kreatinfosfokinazės (fermento, kurio daugiausiai randama širdyje, smegenyse ir skeleto raumenyse) tyrimo duomenys.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- skysčių nutekėjimo sukeltas akies patinimas (chorioretinopatija) (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Akių (regėjimo) sutrikimai“);
- akies dugne esančio nervo paburkimas (papiloedema) (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Akių (regėjimo) sutrikimai“);
- šviesai jautrios membranos, esančios akies dugne (tinklainės), atsiskyrimas nuo ją palaikančių sluoksnių (tinklainės atšoka) (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Akių (regėjimo) sutrikimai“);
- akies venos, kuria kraujas nuteka iš akies, užakimas (tinklainės venos užakimas) (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Akių (regėjimo) sutrikimai“);
- kraujo išstūmimo iš širdies veiksmingumo sumažėjimas, dėl kurio pasireiškia dusulys, labai didelis nuovargis ir kulkšnių bei kojų patinimas (širdies nepakankamumas);
- skrandžio ar žarnyno skylė (perforacija);

- žarnyno uždegimas (kolitas);
- raumenų irimas, dėl kurio gali pasireikšti raumenų skausmas ir inkstų pažeidimas (rabdomiolizė).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- nereguliarus širdies plakimas (atrioventrikulinė blokada).

Šalutinis poveikis, pasireiškiantis kartu vartojant Mekinist ir dabrafenibą

Jei kartu vartojate Mekinist ir dabrafenibą, Jums gali pasireikšti bet kuris prieš tai paminėtas šalutinis poveikis, tačiau jo dažnis gali būti kitoks (didesnis arba mažesnis).

Be to, Jums gali pasireikšti toliau išvardytas **papildomas šalutinis poveikis, susijęs su dabrafenibo vartojimu kartu su Mekinist.**

Jei Jums atsirastų bet kuris iš šių simptomų (ir jeigu simptomų atsirastų pirmą kartą, ir jei jie pasunkėtų), apie tai kiek įmanoma greičiau pasakykite gydytojui.

Perskaitykite dabrafenibo pakuotės lapelį, kur pateikiama išsamios informacijos apie šalutinių poveikių, kuris gali pasireikšti vartojant tą vaistą.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti Mekinist vartojant kartu su dabrafenibu.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nosies ir gerklės uždegimas;
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- kraujospūdžio padidėjimas (hipertenzija);
- kraujavimas iš įvairių kūno vietų, kuris gali būti lengvas arba sunkus (hemoragija);
- kosulys;
- pilvo skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- blogavimas (pykinimas), šleikštulys (vėmimas);
- išbėrimas, odos sausmė, niežėjimas, į spuogus panašūs sutrikimai;
- sąnarių skausmas, raumenų skausmas arba plaštakų ar pėdų skausmas;
- raumenų spazmai;
- energijos stoka, silpnumo pojūtis;
- drebulys;
- plaštakų ar pėdų patinimas (periferinė edema);
- karščiavimas;
- į gripą panaši liga.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį galima nustatyti kraujo tyrimais:

- nenormalūs su kepenų veikla susijusių kraujo tyrimų rezultatai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- šlapimo takų infekcija;
- poveikis odai, įskaitant odos infekciją (celiulitą), odos plaukų maišelių uždegimą, odos išbėrimą pūliais pripildytomis pūslelėmis, odos plokščiakūnių karcinomą (tam tikros rūšies odos vėžį), papilomą (tam tikrą odos naviką, kuris paprastai pavojaus nekelia), į karpas panašias išaugas, padidėjęs odos jautrumas saulei (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Odos pokyčiai“);
- dehidracija (mažas vandens arba skysčių kiekis organizme);
- neaiškus matymas, akimirkos sutrikimas, akies uždegimas (uveitas);
- kraujo išstūmimo iš širdies veiksmingumo sumažėjimas;

- žemas kraujospūdis (hipotenzija);
- lokalus audinių patinimas;
- dusulys;
- burnos džiūvimas;
- burnos skausmas ar burnos opos, gleivinės uždegimas;
- į spuogus panašūs sutrikimai;
- išorinio odos sluoksnio sustorėjimas (hiperkeratozė), suragėję odos židiniai, apsidengę žvynais ar skilinėjanti oda (aktininė keratozė), skeldėjanti ar skilinėjanti oda;
- padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas;
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas;
- paraudę, skausmingos rankos ir kojos;
- poodžio riebalų uždegimas (panikulitas);
- gleivinės uždegimas;
- veido patinimas;
- nervų sutrikimas, dėl kurio gali pasireikšti plaštakų ir pėdų skausmas, dilgčiojimas arba sumažėti jų jautrumas ir (arba) gali pasireikšti raumenų silpnumas (periferinė neuropatija).

Dažnas šalutinis poveikis, kurį galima nustatyti kraujo tyrimais:

- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), trombocitų (kraujui krešėti padedančių ląstelių) kiekio sumažėjimas kraujyje ir tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija);
- mažas natrio (hiponatremija) ar fosfatų (hipofosfatemija) kiekis kraujyje;
- cukraus kiekio kraujyje padidėjimas;
- kreatinfosfokinazės (fermento, kurio daugiausia randama širdyje, smegenyse ir skeleto raumenyse) kiekio padidėjimas;
- tam tikrų kepenyse susidarantių medžiagų (fermentų) kiekio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- nauja odos vėžio forma (melanoma);
- odos polipai;
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas);
- akių pokyčiai, įskaitant skysčių nutekėjimo sukeltą akies patinimą (chorioretinopatiją), šviesai jautraus užpakalinio akies sluoksnio (tinklainės) atsidalijimą nuo palaikančių sluoksnių (tinklainės atšoką) bei srities aplink akis patinimą;
- mažesnis nei normalus širdies susitraukimų dažnis ir (arba) širdies ritmo suretėjimas;
- plaučių uždegimas (pneumonitas);
- kasos uždegimas;
- žarnyno uždegimas (kolitas);
- inkstų nepakankamumas;
- inkstų uždegimas;
- uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius (sarkoidozė);
- nereguliarus širdies plakimas (atrioventrikulinė blokada);
- iškilusios, skausmingos, raudonos arba tamsiai rausvos–violetinės odos dėmės arba žaizdos, kurios dažniausiai atsiranda ant rankų, kojų, veido ir kaklo, ir kurias lydi karščiavimas (ūminės febrilinės neutrofilinės dermatozės požymiai).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- skrandžio ar žarnyno skylė (perforacija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- širdies raumens uždegimas (miokarditas), kuris gali sukelti dusulį, karščiavimą, smarkų širdies plakimą ir krūtinės skausmą;
- paveikta uždegimo, besilupanti oda (eksfoliacinis dermatitas);
- tatuiruotės vietoje pasireiškiančios odos reakcijos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai **naudodamiesi V priede** nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Mekinist

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Buteliuką laikyti sandarų su sausikliu viduje (maža, cilindro pavidalo talpyklė).

Prieš atidarant: šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Po atidarymo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Atidarius, suvartoti per 30 parų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Mekinist sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trametinibas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra trametinibo dimetilsulfoksido kiekis, kuris atitinka 0,5 mg arba 2 mg trametinibo.
- Pagalbinės medžiagos yra
 - tabletėje: manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), hipromeliozė (E464), kroskarmeliozės natrio druska (E468), magnio stearatas (E470b), natrio laurilsulfatas ir koloidinis silicio dioksidas (E551).
 - tabletės plėvelėje: hipromeliozė (E464), titano dioksidas (E171), polietilenglikolis, geltonasis geležies oksidas (E172) (0,5 mg tabletėje), polisorbatas 80 (E433) ir raudonasis geležies oksidas (E172) (2 mg tabletėje).

Mekinist išvaizda ir kiekis pakuotėje

Mekinist 0,5 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos spalvos, modifikuoto ovalo formos, abipus išgaubtos. Jų vienoje pusėje yra įspaustas įmonės logotipas, o kitoje – „TT“.

Mekinist 2 mg plėvele dengtos tabletės yra rožinės spalvos, apvalios, abipus išgaubtos. Jų vienoje pusėje yra įspaustas įmonės logotipas, o kitoje – „LL“.

Plėvele dengtos tabletės tiekiamos nepermatomuose plastikiniuose buteliukuose, uždarytuose plastiko uždoriu. Viename buteliuke yra 7 arba 30 tablečių.

Taip pat buteliukuose mažoje cilindro pavidalo talpyklėje yra silikagelio sausiklis. Sausiklis turi likti buteliuke ir jo negalima suvalgyti.

Registruotojas

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merlion Road
Dublin 4
Airija

Gamintojas

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovėnija

Glaxo Wellcome, S.A.

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

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nurnberg
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 52 555

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 hf.
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.