

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane
Mekinist 2 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

Mekinist 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane

Żółte, o kształcie zbliżonym do owalu, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, około 5,0 x 9,0 mm, z logo firmy po jednej stronie i symbolem „TT” po drugiej stronie tabletki.

Mekinist 2 mg tabletki powlekane

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, około 7,6 mm, z logo firmy po jednej stronie i symbolem „LL” po drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

Trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (patrz punkt 5.1).

Adjuwantowe leczenie czerniaka

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie trametynibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed podaniem trametynibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600.

Dawkowanie

Zalecana dawka trametynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę.

Czas trwania leczenia

Leczenie trametynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz Tabela 2).

W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki trametynibu należy ją przyjąć tylko, jeżeli do czasu przyjęcia następnej dawki pozostało więcej niż 12 godzin.

W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu, gdy trametynib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, dawkę dabrafenibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 6 godzin.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia (patrz Tabele 1 i 2).

Nie zaleca się modyfikacji dawkowania w przypadku takich działań niepożądanych jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC) lub nowy czerniak pierwotny (więcej szczegółów patrz ChPL dabrafenibu).

Tabela 1 Zalecane zmniejszanie dawek trametynibu

Dawka	Dawka trametynibu Stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem	Dawka dabrafenibu* Tylko, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem
Dawka początkowa	2 mg raz na dobę	150 mg dwa razy na dobę
1-sze zmniejszenie dawki	1,5 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę
2-gie zmniejszenie dawki	1 mg raz na dobę	75 mg dwa razy na dobę
3-cie zmniejszenie dawki (tylko leczenie skojarzone)	1 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę
Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z dabrafenibem. Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.		
*Wskazówki dotyczące dawkowania w monoterapii dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu, Dawkowanie i sposób podawania		

Tabela 2 Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych (z wyłączeniem gorączki)

Stopień (CTCAE)*	Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia.
Stopień 4	Całkowicie przerwać leczenie lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia.
* Nasilenie klinicznych działań niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)	

Gdy działania niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawek z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka trametynibu nie powinna być większa niż 2 mg raz na dobę.

Gorączka

Jeśli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38^{\circ}\text{C}$, leczenie należy przerwać (leczenie trametynibem, gdy lek jest stosowany w monoterapii oraz leczenie trametynibem i dabrafenibem, gdy są one stosowane w skojarzeniu). W przypadku nawrotu leczenia można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Należy ocenić stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, i w razie konieczności, leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką (patrz punkt 4.4). Trametynib lub trametynib i dabrafenib stosowane w skojarzeniu należy wznowić, jeśli u pacjenta nie występują objawy od co najmniej 24 godzin (1) podając taką samą dawkę lub (2) redukując dawkę o jeden poziom, jeśli gorączka nawraca i (lub) towarzyszą jej inne ciężkie objawy, w tym odwodnienie, hipotonia lub niewydolność nerek.

Jeśli podczas leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO), odwarstwienia się nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/nieinfekcyjnego zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi

Zapalenie błony naczyniowej oka

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory

Leczenie trametynibem należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi bezobjawowe, bezwzględne zmniejszenie LVEF o >10% w stosunku do wartości wyjściowej i objętość frakcji wyrzutowej będzie poniżej dolnej granicy normy (DGN) obowiązującej w danej instytucji (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Po powrocie wartości LVEF do normy można wznowić leczenie trametynibem, ale dawkę należy zmniejszyć o jeden poziom i ściśle obserwować pacjenta (patrz punkt 4.4).

Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca stopnia 3. lub 4. lub klinicznie istotnym zmniejszeniem wartości LVEF, które nie powraca do normy w ciągu 4 tygodni (patrz punkt 4.4).

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametynibem, zalecana jest pilna konsultacja okulistyczna. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem, podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. W razie rozpoznania RPED, należy postępować zgodnie ze schematem zmniejszania dawki trametynibu przedstawionym w Tabeli 3. poniżej (patrz punkt 4.4).

Tabela 3 Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu w przypadku RPED

RPED stopnia 1.	Kontynuować leczenie i oceniać stan siatkówki co miesiąc, do czasu ustąpienia zmian. W razie nasilenia RPED, postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami i przerwać leczenie trametynibem na okres do 3 tygodni.
RPED 2.-3. stopnia	Przerwać leczenie trametynibem na okres do 3 tygodni.
RPED 2.-3. stopnia ustępujące do stopnia 0-1. w ciągu 3 tygodni	Wznowić leczenie trametynibem w mniejszej dawce (zmniejszonej o 0,5 mg) lub zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów otrzymujących 1 mg trametynibu na dobę.
RPED 2.-3. stopnia nieustępujące co najmniej do stopnia 1. w ciągu 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / nieinfekcyjne zapalenie płuc

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc w związku z leczeniem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu z powodu ILD lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki początkowej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne dane z badania farmakologii klinicznej wskazują na ograniczony wpływ umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na trametynib (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trametynibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku >65 lat. Częstsze modyfikacje dawkowania (patrz Tabele 1 i 2 powyżej) mogą być konieczne u pacjentów w wieku >65 lat (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trametynibu w postaci tabletek u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Dane nie są dostępne. Badania na młodych osobnikach zwierząt wykazały występowanie działań niepożądanych trametynibu, których nie obserwowano u osobników dorosłych (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Trametynib należy przyjmować doustnie i popić pełną szklanką wody. Tabletek nie należy przegryzać ani rozgniatać. Trametynib należy przyjmować między posiłkami, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Zaleca się przyjmowanie dawki trametynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Gdy trametynib i dabrafenib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu trametynibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania dabrafenibu prezentowanymi w ChPL dabrafenibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy trametynib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trametynibu u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji BRAF V600.

Trametynib w monoterapii w porównaniu z inhibitorami BRAF

Stosowanie trametynibu w monoterapii nie było porównywane ze stosowaniem inhibitora BRAF w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie porównania różnych badań, dane dotyczące przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji wskazują na zbliżoną skuteczność trametynibu i inhibitorów BRAF; całkowity odsetek odpowiedzi był jednak mniejszy u pacjentów leczonych trametynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF.

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza (patrz punkt 5.1). Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w tej populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

Nowe nowotwory złośliwe

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

Nowotwory złośliwe skóry

Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). Przypadki cuSCC można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Nowe ognisko pierwotne czerniaka

U pacjentów przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie nowego ogniska pierwotnego czerniaka. Przypadki nowych ognisk pierwotnych czerniaka można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe o lokalizacji poza skórą

Biorąc pod uwagę mechanizm działania dabrafenibu, może on zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych poza lokalizacją na skórze, gdy u pacjenta występują mutacje RAS. Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu (punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu z powodu nowotworów złośliwych z mutacją RAS, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów z małą liczbą płytek krwi (<75 000) nie zostało ustalone, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych. Ryzyko krwotoku może wzrastać w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami.

Zmniejszenie LVEF / zaburzenia czynności lewej komory

W trakcie leczenia trametynibem zgłaszano zmniejszenie LVEF, gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych średni czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, niewydolnością serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji New York Heart Association, ostrym zespołem wieńcowym w ciągu poprzednich 6 miesięcy, klinicznie istotnymi niewyrównanymi zaburzeniami rytmu serca i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym wykluczono z udziału w badaniach; bezpieczeństwo stosowania produktu w tej populacji nie jest zatem znane. Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trametynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2 o modyfikacji dawkowania).

U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej ciężkiej dysfunkcji lewej komory spowodowanej zapaleniem mięśnia sercowego. Po przerwaniu leczenia obserwowano pełne wyzdrowienie. Lekarze powinni zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca lub z nasileniem tych objawów.

Gorączka

W badaniach klinicznych z trametynibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki (patrz punkt 4.8). Częstość występowania i nasilenie gorączki wzrasta w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4 ChPL dabrafenibu). U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem gorączce mogą towarzyszyć silne dreszcze, odwodnienie i niedociśnienie, które w pewnych przypadkach mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Należy przerwać leczenie (trametynibem, gdy lek jest stosowany w monoterapii oraz trametynibem i dabrafenibem, gdy są one stosowane w skojarzeniu), jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (patrz punkt 5.1). W przypadku nawrotu leczenie można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki leczenie można wznowić. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć leczenie od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2).

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia (patrz punkt 4.8). Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia trametynibem, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / nieinfekcyjne zapalenie płuc

W badaniu fazy III u 2,4% (5/211) pacjentów leczonych w monoterapii trametynibem rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc; wszystkich pięciu pacjentów wymagało hospitalizacji. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc wynosiła 160 dni (zakres: od 60 do 172 dni). W badaniach MEK115306 i MEK116513 odpowiednio u <1% (2/209) i 1% (4/350) pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem rozwinęło się nieinfekcyjne zapalenie płuc lub ILD (patrz punkt 4.8).

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc w związku z leczeniem (patrz punkty 4.2). Jeśli trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

Zaburzenia widzenia

W przebiegu leczenia, gdy trametynib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić stany związane z zaburzeniami widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO). W badaniach klinicznych trametynibu zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano również zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie ciała rzęskowego tęczówki.

Stosowanie trametynibu nie jest zalecane u pacjentów z RVO w wywiadzie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania trametynibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do RVO, w tym z niewyrównaną jaskrą lub nadciśnieniem w gałce ocznej, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, niewyrównaną cukrzycą lub przebyłym zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwości.

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametynibem, zalecana jest pilna konsultacja okulistyczna. W razie rozpoznania RPED należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawki przedstawionym w Tabeli 3. (patrz punkt 4.2), w przypadku rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka należy zapoznać się z punktem 4.4 ChPL dabrafenibu. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Wysypka

W badaniach z trametynibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 24% pacjentów, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8). W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach pacjenci mogli kontynuować leczenie trametynibem. W cięższych przypadkach konieczna była hospitalizacja, przerwanie bądź trwałe odstawienie trametynibu lub leczenia skojarzonego trametynibem i dabrafenibem. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami.

Niewydolność nerek

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych obserwowano niewydolność nerek. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych zgłaszano zapalenie trzustki. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych trametynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8) obserwowano działania niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametynibu, należy zachować ostrożność podczas podawania trametynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)

Gdy trametynib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

Podczas leczenia skojarzonego dabrafenibem/trametynibem zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych zaburzeń oraz ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące SCAR, dabrafenib i trametynib należy odstawić.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie, przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem produktów leczniczych o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego.

Sarkoidoza

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem notowano przypadki sarkoidozy, obejmującej najczęściej skórę, płuca, oczy i węzły chłonne. W większości przypadków nie przerywano leczenia trametynibem i dabrafenibem. Jeśli rozpoznano sarkoidozę, należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Ważne jest, aby nie pomylić sarkoidozy z progresją choroby.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie trametynibu i dabrafenibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

Zespół rozpadu guza (TLS)

Występowanie TLS, który może być śmiertelny, miało miejsce w przebiegu leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka TLS obejmują dużą masę guza, współistniejącą przewlekłą niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny odczyn moczu. Pacjenci z czynnikami ryzyka TLS powinni być bardzo dokładnie kontrolowani i należy rozważyć u nich profilaktyczne nawodnienie. TLS należy leczyć niezwłocznie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekana to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na trametynib

Z uwagi na to, że trametynib jest metabolizowany głównie poprzez deacetylację z udziałem enzymów hydrolitycznych (np. karboksyloesteraz), wpływ innych leków na jego farmakokinetykę w drodze interakcji metabolicznych jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi poprzez te enzymy hydrolityczne; może to wpływać na ekspozycję na trametynib.

Trametynib jest *in vitro* substratem nośnika błonowego P-gp. Ponieważ nie można wykluczyć, że silne zahamowanie aktywności wątrobowej P-gp spowoduje zwiększenie stężenia trametynibu, zaleca się ostrożność podając trametynib jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami P-gp (np. werapamilem, cyklosporyną, rytonawirem, chinidyną, itrakonazolem).

Wpływ trametynibu na inne produkty lecznicze

Na podstawie danych *in vitro* i *in vivo*, prawdopodobieństwo znaczącego wpływu trametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych poprzez interakcję z enzymami lub nośnikami CYP jest niewielkie (patrz punkt 5.2). Trametynib może przejściowo hamować substraty białka oporności raka piersi (BCRP) (np. pitawastatyny) w jelicie, co można zminimalizować zachowując odstęp 2 godzin między podaniem tych leków i trametynibu.

Na podstawie danych klinicznych nie należy spodziewać się utraty skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych, gdy są one podawane jednocześnie z monoterapią trametynibem (patrz punkt 5.2).

Skojarzenie z dabrafenibem

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL dabrafenibu dotyczące interakcji.

Wpływ pokarmu na trametynib

Pacjenci powinni przyjmować trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku ze względu na wpływ pokarmów na wchłanianie trametynibu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej podczas leczenia trametynibem oraz przez 16 tygodni po zakończeniu leczenia.

Stosowanie z dabrafenibem może osłabić skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i dlatego należy stosować alternatywne metody antykoncepcji takie jak metody barierowe, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Dalsze informacje, patrz ChPL dabrafenibu.

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania trametynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Trametynibu nie należy stosować u kobiet w ciąży. Jeżeli trametynib będzie stosowany podczas ciąży, lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia trametynibem, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trametynib przenika do mleka karmiących kobiet. Z uwagi na to, że wiele produktów leczniczych przenika do mleka matki, nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Trametynibu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zaprzestać leczenia trametynibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności, jednak obserwowano niekorzystny wpływ na żeńskie narządy rozrodcze (patrz punkt 5.3). Trametynib może zaburzać płodność u ludzi.

Mężczyźni przyjmujący trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem

U zwierząt, którym podawano dabrafenib obserwowano wpływ leku na spermatogenezę. Należy poinformować mężczyzn przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem o potencjalnym ryzyku zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne. Dalsze informacje, patrz ChPL dabrafenibu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trametynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu, zdolności ruchowych lub poznawczych, należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych trametynibu. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zmęczenia, zawrotów głowy lub problemów z oczami, które mogą mieć wpływ na takie czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo monoterapii trametynibem oceniano w zbiorczej populacji pochodzącej z badań MEK114267, MEK113583 oraz MEK111054, w których uczestniczyło 329 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Spośród tych pacjentów, 211 leczono trametynibem z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach otwartego, randomizowanego badania fazy III, MEK114267 (METRIC) (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi trametynibu (częstość występowania $\geq 20\%$) były wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i trądzikowe zapalenie skóry.

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1 076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF V600 lub z czerniakiem z przerzutami, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w dwóch randomizowanych badaniach III fazy, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy BRF115532 (COMBI-AD), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją BRAF V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BRF113928 (patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów i wysypka.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z trametynibem, obserwowane w badaniach klinicznych i w ramach nadzoru w okresie po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono w poniższej tabeli w odniesieniu do trametynibu w monoterapii (Tabela 4) oraz trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem (Tabela 5).

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $<1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$<1/10\ 000$
Częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Kategorie przypisano według bezwzględnej częstości występowania na podstawie danych z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane trametynibu w monoterapii

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
		Zapalenie tkanki łącznej
		Wysypka krostkowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa)
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
		Obrzęk okołoczołowy
		Zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
		Odwarstwienie siatkówki
		Niedrożność naczyń żylnych siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia czynności lewej komory
		Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory
		Bradykardia
	Niezbyt często	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Blok przedsionkowo-komorowy ^b
	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
		Krwotok ^c
		Obrzęk limfatyczny

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
		Duszność
	Często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc
	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
		Nudności
		Wymioty
		Zaparcia
		Ból brzucha
		Suchość w jamie ustnej
	Często	Zapalenie jamy ustnej
Niezbyt często	Perforacja przewodu pokarmowego	
	Zapalenie okrężnicy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
		Trądzikowe zapalenie skóry
		Suchość skóry
		Świąd
		Łysienie
	Często	Rumień
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Pęknięcia skóry
		Spierzchnięcie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Rabdomioliza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
		Obrzęk obwodowy
		Gorączka
	Często	Obrzęk twarzy
		Stan zapalny błony śluzowej
	Astenia	
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

^a Może przebiegać z objawami takimi jak: gorączka, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zaburzenia widzenia.

^b W tym blok przedsionkowo-komorowy zupełny.

^c Zdarzenia obejmują między innymi: krwawienie z nosa, obecność krwi w kale, krwawienie z dziąseł, krwimocz, krwawienie z odbytnicy, guzków krwawniczych, żołądka, pochwy, spojówek, krwawienie śródczaszkowe i krwawienie pooperacyjne.

Tabela 5 Działania niepożądane trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego
		Zapalenie tkanki łącznej
		Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
		Wysypka krostkowa
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry ^a
		Brodawczak ^b
		Brodawka łojotokowa
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny ^c
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Włókniaki starcze
		Neutropenia
		Niedokrwistość
		Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Leukopenia
		Nadwrażliwość ^d
	Niezbyt często	Sarkoidoza
		Limfohistiocytoza hemofagocytarna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiperglikemia
	Częstość nieznana	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
		Neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa)
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
		Zaburzenia widzenia
		Zapalenie błony naczyniowej oka
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Odwartwienie siatkówki
		Obrzęk wokół oczu
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Blok przedsionkowo-komorowy ^e
		Bradykardia
	Częstość nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
		Krwotok ^f
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
		Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Nieinfekcyjne zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha ^g
		Zaparcie
		Biegunka
		Nudności
		Wymioty
	Często	Suchość jamy ustnej
		Zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie okrężnicy
	Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego
	Bardzo często	Suchość skóry
		Świąd
		Wysypka
		Zaczerwienienie ^h
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry
		Rogowacenie starcze
		Nocne poty
		Nadmierne rogowacenie
		Łysienie
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Zmiany skórne
		Nadmierne pocenie się
		Zapalenie tkanki podskórnej
		Pęknięcia skóry
		Nadwrażliwość na światło
	Niezbyt często	Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona
		Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi
		Uogólnione złuszcające zapalenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
		Ból mięśni
		Ból kończyn
		Skurcze mięśni ⁱ
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek
		Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
		Dreszcze
		Oslabienie
		Obrzęki obwodowe
		Gorączka
		Choroba grypopodobna
	Często	Zapalenie błony śluzowej
		Obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
		Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy
		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

Profil bezpieczeństwa w badaniu MEK116513 jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu MEK115306 z następującymi wyjątkami:

1) Następujące działania niepożądane zostały przypisane do wyższej kategorii częstości w porównaniu z badaniem MEK115306: skurcze mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych (często); ostra niewydolność nerek (niezbyt często); 2) Następujące działania niepożądane występowały w badaniu MEK116513, ale nie w badaniu MEK115306: niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, śródmiąższowa choroba płuc (niezbyt często); 3) Następujące działanie niepożądane wystąpiło w badaniu MEK116513 i BRF115532, ale nie w badaniu MEK115306 i BRF113928: rabdomioliza (niezbyt często).

^a Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC): SCC, SCC skóry, SCC *in situ* (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

^b Brodawczak, brodawczak skóry

^c Czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania

^d W tym nadwrażliwość na leki

^e W tym blok przedsionkowo-komorowy zupełny

^f Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

^g Ból nadbrzusza i podbrzusza

^h Rumień, rumień uogólniony

ⁱ Skurcze mięśni. sztywność mięśniowo-szkieletowa

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowe nowotwory złośliwe

Nowe nowotwory złośliwe, skórne i nieskórne, mogą wystąpić, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały zdarzenia krwotoczne, w tym zdarzenia rozległego krwotoku i krwotoki śmiertelne. Większość krwawień miała nasilenie łagodne. W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa, leczonej trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem, śmiertelne krwotoki śródczaszkowe wystąpiły u <1% (8/1 076) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń krwotocznych wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone trametynibem z dabrafenibem wyniosła 94 dni w badaniach III fazy z czerniakiem i 75 dni w badaniu z NDRP u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie przeciwnowotworowe.

Ryzyko krwotoku może zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwplatektykowych lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / zaburzenia czynności lewej komory

W przebiegu leczenia trametynibem gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, zgłaszano zmniejszenie LVEF. W badaniach klinicznych średni czas do pierwszego wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy. W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymującej trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem zmniejszoną LVEF zgłaszano u 6% (65/1 076) pacjentów, przy czym większość przypadków przebiegała bezobjawowo i była odwracalna. Pacjenci z LVEF poniżej przyjętej w danym ośrodku dolnej granicy normy nie byli włączani do badań klinicznych z trametynibem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z zaburzeniami mogącymi pogarszać czynność lewej komory serca (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Gorączka

W badaniach klinicznych z trametynibem stosowanym w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki; jednak, częstość występowania i nasilenie gorączki zwiększają się w leczeniu skojarzonym. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.4 i 4.8 ChPL dabrafenibu.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych z trametynibem stosowanym w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących wątroby, z których najczęstszymi były zwiększenia aktywności ALAT i AspAT, w większości przypadków stopnia 1 lub 2. U pacjentów otrzymujących monoterapię trametynibem ponad 90% tych zdarzeń dotyczących wątroby wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Zdarzenia dotyczące wątroby odnotowywano w badaniach klinicznych podczas monitorowania odpowiednich wartości co cztery tygodnie. Zaleca się, by przez 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących monoterapię trametynibem lub leczenie skojarzone z dabrafenibem monitorować czynność wątroby co cztery tygodnie. Monitorowanie czynności wątroby można później kontynuować w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię (patrz punkt 4.4).

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

U pacjentów leczonych trametynibem lub w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc. W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc w związku z leczeniem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia widzenia

W przebiegu leczenia trametynibem obserwowano zaburzenia widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO). W badaniach klinicznych trametynibu zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wysypka

W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa w badaniach z trametynibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 24% pacjentów w badaniach z leczeniem skojarzonym trametynibem z dabrafenibem. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie było konieczne przerwanie leczenia ani zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rabdomioliza

U pacjentów leczonych trametynibem w monoterapii lub w kombinacji z dabrafenibem obserwowano rabdomiolizę. Objawy rabdomiolizy wymagają odpowiedniej oceny klinicznej i leczenia (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki

Po zastosowaniu dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie zapalenia trzustki. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Niewydolność nerek

Po zastosowaniu dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie niewydolności nerek. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu fazy III z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami (n=211), 49 pacjentów (23%) było w wieku ≥ 65 lat, a 9 pacjentów (4%) w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane był podobny u pacjentów wieku < 65 lat i ≥ 65 lat. Pacjenci w wieku ≥ 65 lat byli bardziej narażeni na występowanie działań niepożądanych prowadzących do całkowitego zaprzestania leczenia produktem leczniczym, zmniejszenia dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

W zbiorczej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa, w której trametynib był podawany w skojarzeniu z dabrafenibem (n=1 076) 265 pacjentów (25%) było w wieku ≥ 65 lat; 62 pacjentów (6%) było w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku < 65 lat i osób ≥ 65 lat we wszystkich badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku ≥ 65 lat doświadczą ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do trwałego odstawienia produktu leczniczego, zmniejszenia jego dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia skojarzonego trametynibem i dabrafenibem było oceniane w wielokohortowym, otwartym badaniu II fazy u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, który rozwinął przerzuty do mózgu. Profil bezpieczeństwa obserwowany o tych pacjentów wydaje się spójny z połączonym profilem bezpieczeństwa leczenia skojarzonego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dotyczących monoterapii trametynibem odnotowano jeden przypadek przypadkowego przedawkowania; pojedyncza dawka wynosiła 4 mg. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych w następstwie tego przedawkowania. W badaniach klinicznych z leczeniem skojarzonym trametynibem i dabrafenibem 11 pacjentów zgłosiło przedawkowanie trametynibu (4 mg); nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MEK), kod ATC: L01EE01

Mechanizm działania

Trametynil jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynil hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametynil hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.

Leczenie skojarzone z dabrafenibem

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Zatem trametynil i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednocześnie zahamowanie szlaku. Skojarzenie trametynilu z dabrafenibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.

Określenie statusu mutacji BRAF

Przed rozpoczęciem stosowania trametynilu lub trametynilu w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów konieczne jest potwierdzenie zwalidowanym testem statusu mutacji BRAF V600 w guzie.

W badaniach klinicznych przeprowadzono centralne oznaczenie w kierunku mutacji BRAF V600, przy użyciu testu mutacji BRAF, w najnowszej dostępnej próbce guza. Materiał z ogniska pierwotnego lub przerzutowego oceniano przy użyciu zwalidowanego testu opartego na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) opracowanego przez firmę Response Genetics Inc. Test został opracowany specjalnie do różnicowania mutacji V600E i V600K. Do udziału w badaniu kwalifikowali się tylko pacjenci z nowotworami, w których stwierdzono mutacje BRAF V600E lub V600K.

Następnie wszystkie próbki od pacjentów zostały ponownie zbadane zwalidowanym testem bioMerieux (bMx) THxID BRAF, któremu przyznano znak CE. Test bMx THxID BRAF jest swoistym dla allelu testem PCR wykonywanym na DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej FFPE. Test ten zaprojektowano do wykrywania mutacji BRAF V600E i V600K z wysoką czułością (do 5% sekwencji V600E i V600K na podłożu sekwencji typu dzikiego przy użyciu DNA wyekstrahowanego z tkanki FFPE). W nieklinicznych oraz klinicznych badaniach z zastosowaniem retrospektywnych dwukierunkowych analiz sekwencjonowania metodą Sangera wykazano, że test ten wykrywa również rzadziej występującą mutację BRAF V600D oraz mutację V600E/K601E z niższą czułością. W przypadku próbek pochodzących z badań nieklinicznych oraz klinicznych (n = 876), w których stwierdzono mutację w teście THxID BRAF i które następnie poddano sekwencjonowaniu przy użyciu metody referencyjnej, swoistość testu wyniosła 94%.

Działanie farmakodynamiczne

Trametynil hamował ufosforylowane kinazy ERK w liniach komórkowych guza czerniaka z mutacją BRAF i modelach ksenograftów czerniaka.

U pacjentów z czerniakiem z mutacjami BRAF i NRAS, podawanie trametynibu powodowało zależne od dawki zmiany stężenia biomarkerów w tkance guza, w tym hamowanie ufosforylowanych kinaz ERK, hamowanie białka Ki67 (markera proliferacji komórek) i zwiększenie stężenia białka p27 (markera apoptozy). Średnie stężenie trametynibu obserwowane po wielokrotnym podaniu dawki 2 mg raz na dobę przekracza docelowe stężenie niekliniczne przy 24-godzinnym odstępie dawkowania, zapewniając w ten sposób trwałe hamowanie szlaku sygnałowego kinaz MEK.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Czerniak nieoperacyjny lub czerniak z przerzutami

W badaniach klinicznych oceniano tylko pacjentów ze skórną postacią czerniaka. Nie analizowano skuteczności u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej i czerniakiem błon śluzowych.

- Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem

Pacjenci bez wcześniejszego leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki trametynibu (2 mg raz na dobę) w skojarzeniu z dabrafenibem (150 mg dwa razy na dobę) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym czerniakiem z mutacją BRAF V600 były przedmiotem dwóch badań III fazy i jednego pomocniczego badania fazy I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 było randomizowanym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynibu z dabrafenibem i placebo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym (stadium IIIC) lub rozsianym (stadium IV) czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600E/K. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a najważniejszym drugorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia (OS). Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z ≤GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

Łącznie 423 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego (n = 211) lub leczenia dabrafenibem (n = 212). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (>99%) i płci męskiej (53%), a mediana wieku wyniosła 56 lat (28% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IVM1c (67%), aktywność LDH była ≤GGN (65%), stan sprawności w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 (72%) i większość pacjentów (73%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. U większości pacjentów (85%) występowała mutacja BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

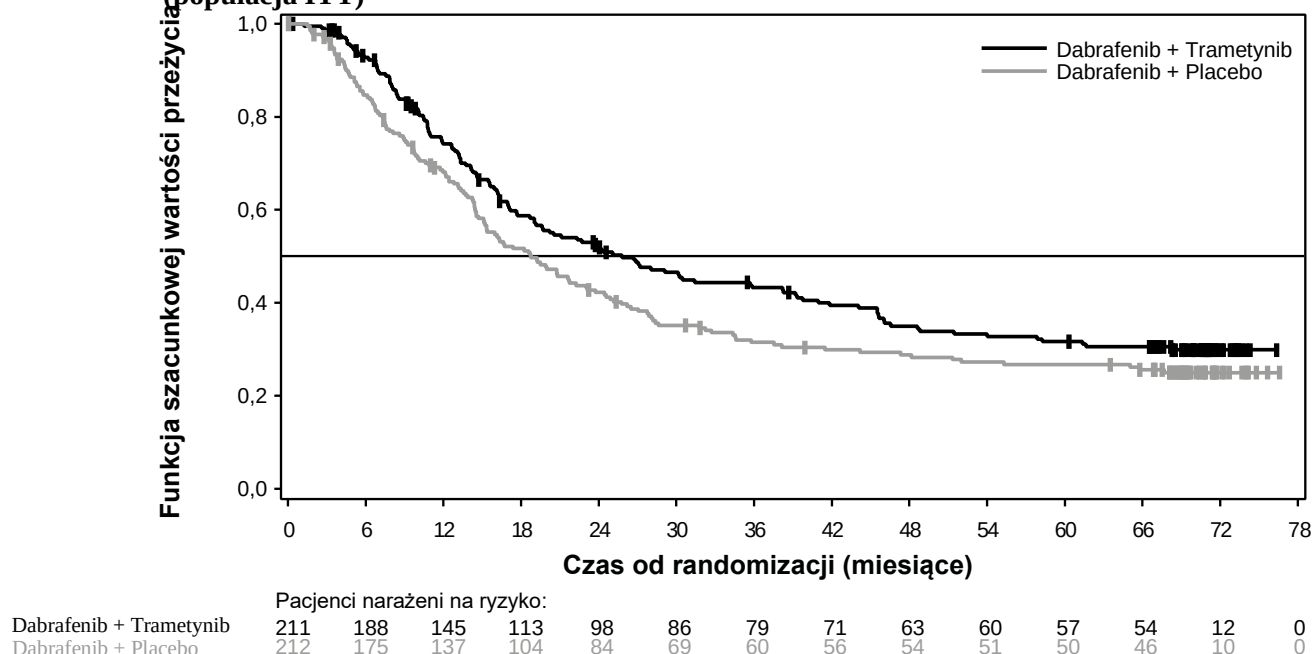
Medianę OS i oszacowane wskaźniki przeżycia 1-letniego, 2-letniego, 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego przedstawiono w Tabeli 6. W analizie OS przeprowadzonej po 5 latach mediana OS w grupie leczenia skojarzonego była o około 7 miesięcy dłuższa niż w przypadku monoterapii dabrafenibem (25,8 miesiąca w porównaniu z 18,7 miesiąca) przy wskaźnikach przeżycia 5-letniego wynoszących 32% dla leczenia skojarzonego w porównaniu z 27% dla monoterapii dabrafenibem (Tabela 6, Rycina 1). Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wydaje się stabilizować od roku 3. do 5. (patrz Rycina 1). Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 40% (95% CI: 31,2; 48,4) w grupie z leczeniem skojarzonym w porównaniu z 33% (95% CI: 25,0; 41,0) w grupie monoterapii dabrafenibem u pacjentów z prawidłową wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz 16% (95% CI: 8,4; 26,0) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 14% (95% CI: 6,8; 23,1) w grupie monoterapii dabrafenibem u pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej.

Tabela 6 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza OS (data odcięcia danych: 12 stycznia 2015 r.)		Analiza 5-letniego OS (data odcięcia danych: 10 grudnia 2018 r.)	
	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
Liczba pacjentów				
Zgon (zdarzenie), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Szacunkowa wartość OS (miesiące)				
Mediana (95% CI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
Wartość p	0,011		NA	
Szacunkowe przeżycie całkowite, % (95% CI)				
	Dabrafenib + Trametynib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
Po 1 roku	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Po 2 latach	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Po 3 latach	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Po 4 latach	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Po 5 latach	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Nie osiągnięto, NA = Nie dotyczy				

NR = Nie osiągnięto, NA = Nie dotyczy

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia w badaniu MEK115306 (populacja ITT)



Poprawa PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego, utrzymywała się w okresie 5 lat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią dabrafenibem. Poprawę obserwowano także w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odnotowano także dłuższy czas trwania odpowiedzi (DoR) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (Tabela 7).

Tabela 7 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza pierwotna (data odcięcia danych: 26 sierpnia 2013 r.)		Analiza zaktualizowana (data odcięcia danych: 12 stycznia 2015 r.)		Analiza po 5 latach (data odcięcia danych: 10 grudnia 2018 r.)	
Punkt końcowy	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
PFS^a						
Progresja choroby lub zgon, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Współczynnik ryzyka % (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
Wartość p	0,035		<0,001 ^f		NA	
ORR^b (95% CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Różnica ORR (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
Wartość p	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Mediana DoR^c (miesiące) (95% CI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) b – Całkowity odsetek odpowiedzi = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa c – Czas trwania odpowiedzi d – W chwili zgłaszania większość (≥59%) odpowiedzi w ocenie badacza nadal trwała e – Różnica w ORR obliczana na podstawie wyniku ORR bez zaokrąglenia f – Zaktualizowana analiza nie była zaplanowana <i>a priori</i> , a wartość p nie została skorygowana o wielokrotność testowania NR = Nie osiągnięto NA = Nie dotyczy						

MEK116513 (COMBI-v):

Badanie MEK116513 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy z 2 grupami leczenia, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynibu z monoterapią wemurafenibem w leczeniu czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami z mutacją BRAF V600. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był OS, a najważniejszym drugorzędnym punktem końcowym było PFS. Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z ≤GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

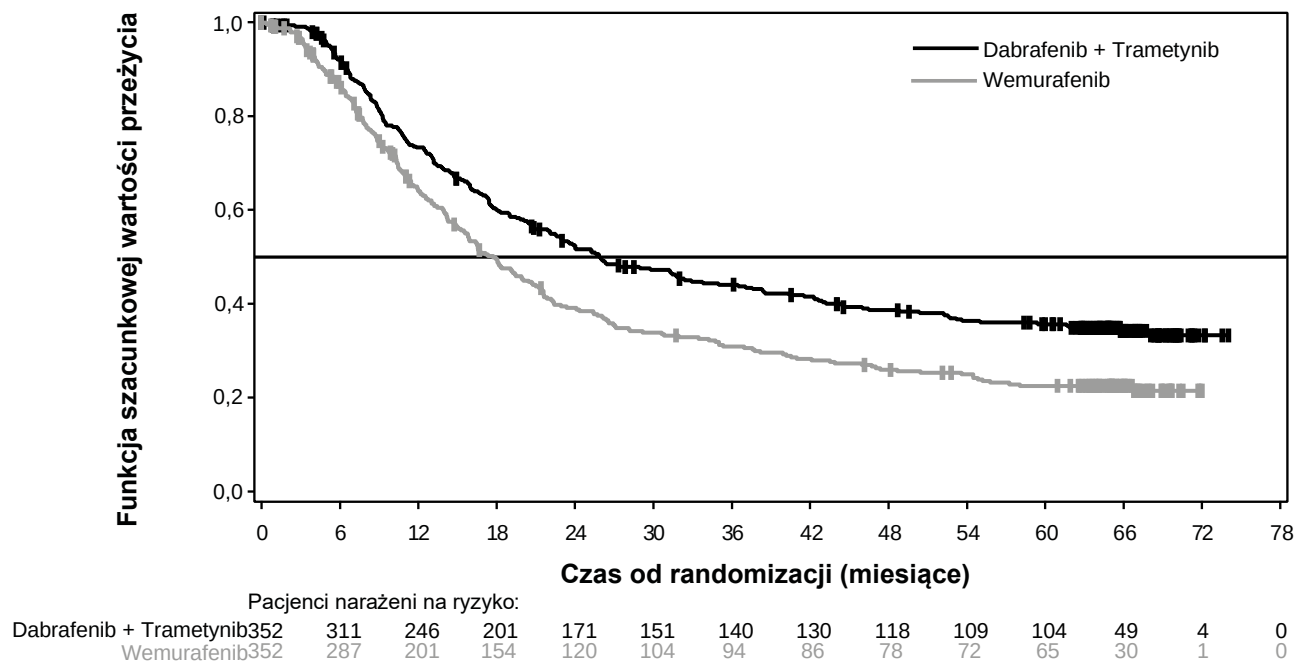
Łącznie 704 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego lub leczenia wemurafenibem. Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (>96%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 55 lat (24% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IV M1c (ogółem 61%), aktywność LDH była ≤GGN (67%), stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (70%) i większość pacjentów (78%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. Łącznie na początku badania u 54% pacjentów występowały <3 miejsca zajęte przez chorobę. U większości pacjentów (89%) występował czerniak z mutacją BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

Medianę OS i szacunkowe wskaźniki przeżycia 1-letniego, 2-letniego, 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego przedstawiono w Tabeli 8. W analizie OS po 5 latach mediana OS w przypadku grupy z leczeniem skojarzonym była o około 8 miesięcy dłuższa niż mediana OS w przypadku monoterapii wemurafenibem (26,0 miesięcy w porównaniu z 17,8 miesiąca) przy wskaźniku przeżycia 5-letniego wynoszącym 36% dla leczenia skojarzonego w porównaniu z 23% dla monoterapii wemurafenibem (Tabela 8, Rycina 2). Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wydaje się stabilizować od roku 3. do 5. (patrz Rycina 2). Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 46% (95% CI: 38,8; 52,0) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 28% (95% CI: 22,5; 34,6) w grupie monoterapii wemurafenibem u pacjentów z prawidłową wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz 16% (95% CI: 9,3; 23,3) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 10% (95% CI: 5,1; 17,4) w grupie monoterapii wemurafenibem u pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej.

Tabela 8 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MEK116513 (COMBI-v)

	Analiza OS (data odcięcia danych: 13 marca 2015 r.)		Analiza 5-letniego OS (data odcięcia danych: 08 października 2018 r.)	
	Dabrafenib + Trametynib (n=352)	Wemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametynib (n=352)	Wemurafenib (n=352)
Liczba pacjentów				
Zgon (zdarzenie), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Szacunkowa wartość OS (miesiące)				
Mediana (95% CI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Dostosowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
Wartość p	<0,001		NA	
Szacunkowe przeżycie całkowite, % (95% CI)				
	Dabrafenib + Trametynib (n=352)		Wemurafenib (n=352)	
Po 1 roku	72 (67, 77)		65 (59; 70)	
Po 2 latach	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Po 3 latach	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Po 4 latach	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Po 5 latach	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
NR = Nie osiągnięto, NA = Nie dotyczy				

Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla zaktualizowanej analizy OS w badaniu MEK116513



Poprawa PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego, utrzymywała się przez okres 5 lat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Poprawę obserwowano także w odniesieniu do ORR, a w grupie leczenia skojarzonego odnotowano także dłuższy DoR w porównaniu z monoterapią wemurafenibem (Tabela 9).

Tabela 9 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK116513 (COMBI-v)

	Analiza pierwotna (Data odcięcia danych: 17 kwietnia 2014 r.)		Analiza po 5 latach (Data odcięcia danych: 08 października 2018 r.)	
Punkt końcowy	Dabrafenib + Trametyninib (n=352)	Wemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametyninib (n=352)	Wemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresja choroby lub zgon, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Mediana PFS (miesiące) (95 % CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
Wartość p	<0,001		NA	
ORR^b % (95 % CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Różnica w ORR (%) (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
Wartość p	0,0005		NA	
Mediana DoR^c (miesiące) (95 % CI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
^a – Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badacza) ^b – Całkowity odsetek odpowiedzi = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa ^c – Czas trwania odpowiedzi ^d – W chwili zgłaszania większość (59% dla skojarzenia dabrafenibu z trametyninibem oraz 42% dla wemurafenibu) odpowiedzi w ocenie badacza nadal trwała NR = Nie osiągnięto NA = Nie dotyczy				

Wcześniejsze leczenie inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane od pacjentów przyjmujących skojarzenie trametyninu z dabrafenibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego stosowania inhibitora BRAF.

Do części B badania BRF113220 włączono kohortę 26 pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF. Skojarzenie trametyninu w dawce 2 mg raz na dobę z dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę wykazało ograniczoną aktywność kliniczną u pacjentów, u których doszło wcześniej do progresji podczas stosowania inhibitora BRAF (patrz punkt 4.4). Potwierdzony wskaźnik odpowiedzi w ocenie badacza wyniósł 15% (95 % CI: 4,4; 34,9), a mediana PFS wyniosła 3,6 miesiące (95% CI: 1,9; 5,2). Podobne wyniki obserwowano u 45 pacjentów, którzy przeszli z monoterapii dabrafenibem na leczenie skojarzone trametyninem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę w części C tego badania. U tych pacjentów obserwowano 13% (95% CI: 5,0; 27,0) potwierdzony wskaźnik odpowiedzi przy medianie PFS wynoszącej 3,6 miesiące (95% CI: 2, 4).

Pacjenci z przerzutami do mózgu

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF i przerzutami do mózgu były badane w nierandomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu II fazy (badanie COMBI-MB). Łącznie 125 pacjentów zostało włączonych do czterech kohort:

- Kohorta A: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAF V600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, bez wcześniejszej terapii miejscowej ukierunkowanej na mózg i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta B: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAF V600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg i stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta C: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAF V600D/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta D: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAF V600D/E/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1 lub 2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była odpowiedź śródczaszkowa w Kohorcie A, definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią śródczaszkową oceniana przez badacza na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1. Odpowiedź śródczaszkowa oceniana przez badacza w Kohortach B, C i D stanowiła drugorzędowe punkty końcowe badania. Z uwagi na małą wielkość próby znajdującą odzwierciedlenie w szerokich 95% przedziałach ufności, wyniki uzyskane w Kohortach B, C i D należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 10.

Tabela 10 Dane dotyczące skuteczności na podstawie oceny badacza w badaniu COMBI-MB

Punkty końcowe/ ocena	Populacja wszystkich leczonych pacjentów			
	Kohorta A N=76	Kohorta B N=16	Kohorta C N=16	Kohorta D N=17
Odsetek odpowiedzi śródczaszkowej, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Czas trwania odpowiedzi śródczaszkowej, mediana, miesiące (95% CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Całkowity odsetek odpowiedzi, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana, miesiące (95% CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Przeżycie całkowite, mediana, miesiące (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = przedział ufności NR = nie osiągnięto				

- Monoterapia trametynibem

Pacjenci nieleczeni wcześniej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami z mutacją BRAF (V600E i V600K) oceniano w otwartym, randomizowanym badaniu fazy III (MEK114267 [METRIC]). U pacjentów konieczna była ocena statusu mutacji BRAF V600.

Pacjentów (n = 322) wcześniej nieleczonych lub otrzymujących wcześniej jeden schemat chemioterapii z powodu choroby rozsianej [populacja zgodna z zamiarem leczenia (*ang. intent to treat*, ITT)] randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej trametynib w dawce 2 mg raz na dobę lub chemioterapię (dakarbazyne 1 000 mg/m² raz na 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 175 mg/m² raz na 3 tygodnie). Leczenie wszystkich pacjentów kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub wycofania z badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była ocena skuteczności trametynibu w porównaniu z chemioterapią w odniesieniu do PFS u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600E/K bez wcześniejszych przerzutów do mózgu (n = 273), określanych jako populacja poddawana podstawowej analizie skuteczności. Drugorzędowym punktem końcowym był PFS w populacji ITT i OS, całkowity ORR i DoR w populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności i populacji ITT. Pacjenci w grupie otrzymującej chemioterapię mieli możliwość przejścia do grupy leczonej trametynibem po uzyskaniu niezależnego potwierdzenia progresji choroby. Spośród pacjentów, u których potwierdzono progresję choroby w grupie otrzymującej chemioterapię, łącznie 51 pacjentów (47%) przeszło do grupy otrzymującej trametynib.

Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona między grupami leczenia w populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności i populacji ITT. W populacji ITT, 54% pacjentów stanowili mężczyźni i wszyscy byli rasy kaukaskiej. Mediana wieku wynosiła 54 lata (22% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat); wynik w skali oceny sprawności wg ECOG wynosił dla wszystkich pacjentów 0 lub 1; u 3% występowały wcześniej przerzuty do mózgu. U większości pacjentów w populacji ITT (87%) występowała mutacja BRAF V600E, a u 12% mutacja V600K. Większość pacjentów (66%) nie otrzymywała wcześniej chemioterapii z powodu zaawansowanego czerniaka lub czerniaka z przerzutami.

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ITT. Z tego powodu w Tabeli 11. przedstawiono tylko dane dotyczące skuteczności w populacji ITT. Na Rycinie 3 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące OS w ocenie badacza (analiza typu post-hoc, 20 maja 2013).

Tabela 11 Wyniki analizy skuteczności w ocenie badacza (populacja ITT)

Punkt końcowy	Trametynib (N = 214)	Chemioterapia^a (N = 108)
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Ryzyko względne (95% CI) Wartość p	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi (%)	22	8
ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; CI = przedział ufności.		
^a Chemioterapia obejmowała pacjentów otrzymujących dakarbazyne (DTIC) w dawce 1 000 mg/m ² raz na 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 175 mg/m ² raz na 3 tygodnie.		

Wynik dotyczący PFS był zbliżony w podgrupie pacjentów z czerniakiem z mutacją V600K (HR = 0,50; [95 % CI: 0,18, 1,35], p=0,0788).

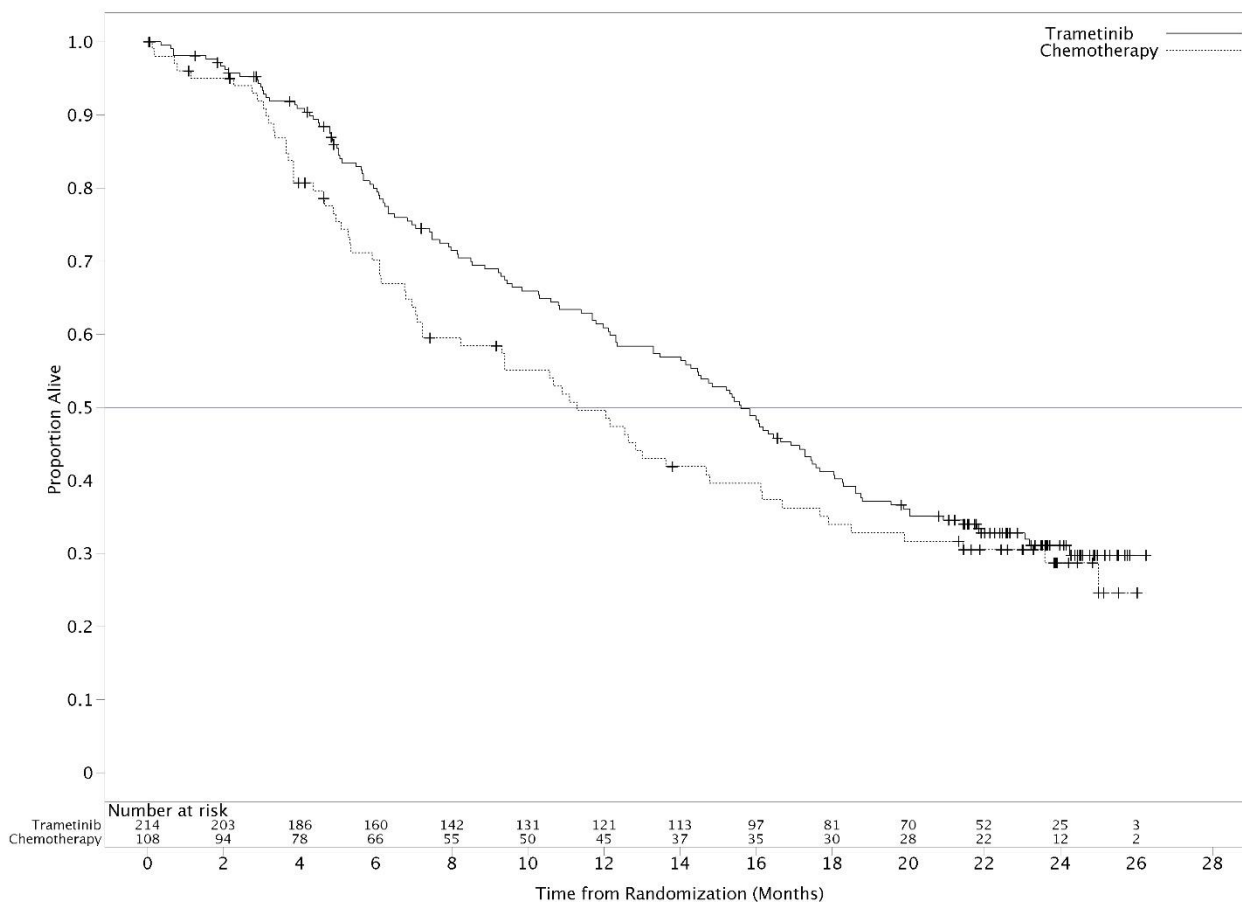
Przeprowadzono dodatkową analizę OS na podstawie danych zebranych do 20 maja 2013-patrz Tabela 12.

Do października 2011 roku 47% pacjentów przeszło do grupy otrzymującej trametynib, natomiast do maja 2013 roku – 65%.

Tabela 12 Dane dotyczące czasu przeżycia z analizy podstawowej oraz analiz post-hoc.

Daty graniczne gromadzenia danych	Leczenie	Liczba zgonów (%)	Mediana liczby miesięcy przeżycia całkowitego (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Odsetek przeżyć po 12 miesiącach (95% CI)
26 października 2011	Chemioterapia (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametynib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20 maja 2013	Chemioterapia (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39; 59)
	Trametynib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61 (54; 67)
NR = nie osiągnięto (ang. not reached)					

Rycina 3 Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące przeżycie całkowite (analiza OS typu ad hoc, 20 maja 2013)



Terapia u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem BRAF

Do badania fazy II bez grupy kontrolnej, mającego na celu ocenę odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwo i farmakokinetykę stosowania trametynibu w dawce 2 mg raz na dobę u pacjentów z czerniakiem z przerzutami, z mutacją BRAF V600E, V600K lub V600D (MEK113583) włączono dwie osobne kohorty: Kohorta A: pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie inhibitorem BRAF oraz otrzymujący lub nieotrzymujący wcześniej innego leczenia; Kohorta B: pacjenci otrzymujący wcześniej co najmniej 1 schemat chemioterapii lub immunoterapii, bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

W Kohorcie A tego badania nie wykazano skuteczności klinicznej trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

Leczenie adjuwantowe czerniaka w III stadium zaawansowania

Badanie BRF115532 (COMBI-AD)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionej próbie badaniu III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów ze skórną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600E/K w III stadium zaawansowania (stadium IIIA [przerzuty do węzłów chłonnych >1 mm], IIIB oraz IIIC), po całkowitej resekcji.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę) lub dwa placebo przez okres 12 miesięcy. Warunkiem włączenia do badania była całkowita resekcja czerniaka z radykalną limfadenektomią w ciągu 12 tygodni poprzedzających randomizację. Wcześniejsze stosowanie wszelkiego układowego leczenia przeciwnowotworowego, w tym radioterapii nie było dozwolone. Pacjenci z wcześniejszym nowotworem złośliwym w wywiadzie spełniali kryteria włączenia, o ile choroba nie występowała u nich przez co najmniej 5 lat. Pacjenci z nowotworami złośliwymi z potwierdzoną obecnością aktywujących mutacji RAS nie spełniali kryteriów włączenia. Stratyfikację pacjentów przeprowadzono z uwzględnieniem obecności mutacji BRAF (V600E lub V600K) i stadium zaawansowania choroby przed zabiegiem chirurgicznym (w zależności od podstopnia w ramach III stadium zaawansowania, wskazującego na różny poziom zajęcia węzłów chłonnych oraz wielkość i owrzodzenie guza pierwotnego) korzystając z 7. edycji systemu klasyfikacji czerniaka wg Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC). Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Radiologicznej oceny guza dokonywano co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata, a następnie co 6 miesięcy, do stwierdzenia pierwszego nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS; najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy), czas bez nawrotów (FFR) i przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS).

Łącznie 870 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia skojarzonego (n=438) i do grupy placebo (n=432). Większość pacjentów była rasy białej (99%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 51 lat (18% pacjentów było w wieku ≥65 lat). Do badania włączono pacjentów z chorobą o wszystkich podstopniach III stadium zaawansowania przed resekcją; u 18% z tych pacjentów występowało zajęcie węzłów stwierdzone wyłącznie w badaniu mikroskopowym i brak owrzodzenia w guzie pierwotnym. U większości pacjentów występowała mutacja BRAF V600E (91%).

Mediana czasu trwania obserwacji w chwili przeprowadzania analizy pierwotnej wyniosła 2,83 roku w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 2,75 roku w grupie placebo.

Wyniki pierwotnej analizy RFS przedstawiono w Tabeli 13. Badanie wykazało statystycznie znaczącą różnicę w odniesieniu do ocenionego przez badacza pierwszorzędnego punktu końcowego RFS występującą między grupami terapeutycznymi, mediana RFS wyniosła 16,6 miesiąca w grupie placebo, a w grupie leczenia skojarzonego nie została jeszcze osiągnięta (HR: 0,47; 95% przedział ufności: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Obserwowana korzyść w odniesieniu do RFS była konsekwentnie wykazywana we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć i rasę. Wyniki były również spójne w odniesieniu do czynników stratyfikacji obejmujących stadium choroby i typ mutacji BRAF V600.

Tabela 13 Wyniki dotyczące RFS w ocenie badacza w badaniu BRF115532 (analiza pierwotna badania COMBI-AD)

Parametr RFS	Dabrafenib + Trametynib N=438	Placebo N=432
Liczba zdarzeń, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Nawrót	163 (37%)	247 (57%)
Nawrót z przerzutem odległym	103 (24%)	133 (31%)
Zgon	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (miesiące)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Współczynnik ryzyka ^[1]	0,47	
(95% CI)	(0,39, 0,58)	
wartość p ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
Wskaźnik 1-roczny (95% CI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Wskaźnik 2-letni (95% CI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Wskaźnik 3-letni (95% CI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

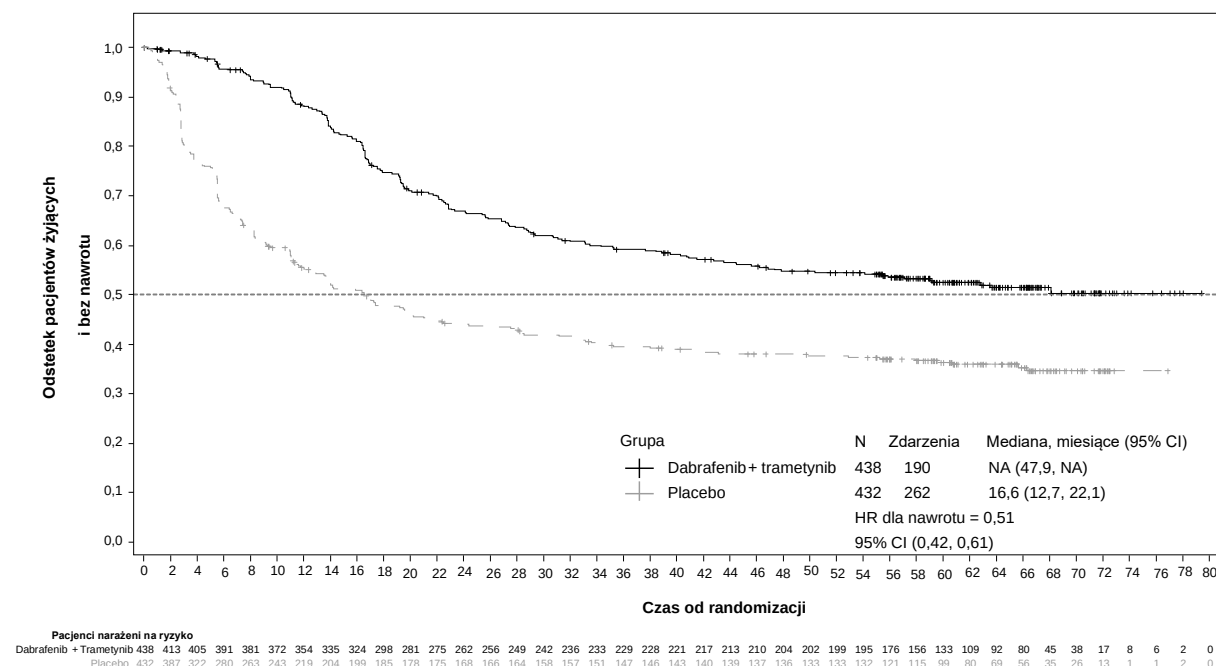
^[1] Współczynnik ryzyka otrzymywano ze stratyfikowanego modelu Pike’a.

^[2] Wartość p otrzymywano z dwustronnego stratyfikowanego logarytmicznego testu rang (czynnikami stratyfikacji były stadium choroby-IIIa w por. z IIIB w por. z IIIC-i typ mutacji BRAF V600-V600E w por. z V600K)

NE = niemożliwe do oszacowania

Na podstawie zaktualizowanych danych przy dodatkowej 29 miesięcznej obserwacji w porównaniu do pierwotnej analizy (minimalna 59 miesięczna obserwacja), korzyść w odniesieniu do RFS została utrzymana przy oszacowanym HR wynoszącym 0,51 (95% CI: (0,42, 0,61) (Rycina 4). Odsetek RFS po pięciu latach wyniósł 52% (95% CI: 48, 58) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 36% (95% CI: 32, 41) w grupie placebo.

Rycina 4 Krzywe Kaplana-Meiera dla RFS w badaniu BRF115532 (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT), zaktualizowane wyniki)



W momencie przeprowadzania ostatecznej analizy OS mediana czasu obserwacji wyniosła 8,3 roku w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 6,9 roku w grupie placebo. Zaobserwowana różnica w OS nie była istotna statystycznie (HR: 0,80; 95% CI: 0,62; 1,01) przy 125 zdarzeniach (29%) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 136 zdarzeniach (31%) w grupie placebo. Szacunkowy 5-letni OS wyniósł 79% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 70% w grupie placebo, a szacunkowy 10-letni OS wyniósł 66% w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 63% w grupie placebo.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Badanie BRF113928

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem badano w wielośrodkowym, nierandomizowanym, otwartym badaniu II fazy z trzema kohortami, do którego włączono pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600E, w stadium IV. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR oceniany na podstawie RECIST 1.1 oceniane przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały DoR, PFS, OS, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę populacyjną. ORR, DoR i PFS były również oceniane przez Niezależną Komisję Oceniającą w ramach analizy wrażliwości.

Kohorty włączano sekwencyjnie:

- Kohorta A: monoterapia (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę), 84 włączonych pacjentów. 78 pacjentów wcześniej otrzymywało leczenie układowe z powodu rozsiaanej choroby nowotworowej.
- Kohorta B: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę), 59 włączonych pacjentów. Pięćdziesięciu siedmiu (57) pacjentów otrzymywało wcześniej 1-3 schematy leczenia układowego z powodu rozsiaanej choroby nowotworowej. Dwóch (2) pacjentów nie otrzymywało wcześniej żadnego leczenia układowego oraz zostali poddani analizie dla pacjentów włączonych do kohorty C.
- Kohorta C: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę), 34 włączonych pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy badany jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu rozsiaanej choroby nowotworowej.

Wśród łącznej liczby 93 pacjentów włączonych do kohort B i C otrzymujących leczenie skojarzone, większość stanowili pacjenci rasy białej (>90%), z podobnym odsetkiem kobiet i mężczyzn (odpowiednio 54% i 46%), a mediana wieku wyniosła 64 lata wśród pacjentów otrzymujących leczenie 2-giego lub wyższego rzutu i 68 lat wśród pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu. U większości pacjentów (94%) włączonych do kohort otrzymujących leczenie skojarzone stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 lub 1. Dwudziestu sześciu (26) pacjentów (28%) nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów występował rak niepłaskonabłonkowy. W populacji wcześniej leczonej 38 osób (67%) otrzymało jeden schemat układowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu rozsianego nowotworu.

W czasie analizy pierwotnej, pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli ORR oceniany przez badacza, w populacji otrzymującej leczenie pierwszego rzutu wyniósł 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a w populacji wcześniej leczonej ORR wyniósł 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Wartości te osiągnęły znamienność statystyczną, aby odrzucić hipotezę zerową, że ORR dla dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w tej populacji z NDRP był mniejszy lub równy 30%. Wyniki ORR ocenione przez IRC były zgodne z oceną badacza. Ostateczną analizę skuteczności przeprowadzoną 5 lat po podaniu ostatniej dawki u pacjenta przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14 Podsumowanie skuteczności w kohortach otrzymujących leczenie skojarzone, wg oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej

Punkt końcowy	Analiza	Leczenie skojarzone 1-go rzutu n=36¹	Leczenie skojarzone 2-ego rzutu i dalsze n=57¹
Potwierdzona odpowiedź całkowita n (%) (95% CI)	Przez Badacza Przez 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)
Mediana DoR Miesiące (95% CI)	Przez Badacza Przez IRC	10,2 (8,3, 15,2) 15,2 (7,8, 23,5)	9,8 (6,9, 18,3) 12,6 (5,8, 26,2)
Mediana PFS Miesiące (95% CI)	Przez Badacza Przez 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)
Mediana OS Miesiące (95% CI)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)
¹ Data odcięcia danych: 7 stycznia 2021 r.			

Inne badania – analiza postępowania z gorączką

Badanie CPDR001F2301 (COMBI-i) i badanie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem obserwuje się gorączkę. Pierwsze badania rejestracyjne z leczeniem skojarzonym w nieoperacyjnym lub rozsianym czerniaku (COMBI-d i COMBI-v; N=559 łącznie) oraz w adjuwantowym leczeniu czerniaka (COMBI-AD, N=435) zalecały przerwanie podawania samego dabrafenibu w przypadku wystąpienia gorączki (gorączka $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$). W dwóch kolejnych badaniach w nieoperacyjnym lub rozsianym czerniaku (grupa kontrolna w badaniu COMBI-i, N=264) oraz w adjuwantowym leczeniu czerniaka (COMBI-Aplus, N=552) zalecano przerwanie podawania obu produktów leczniczych, gdy temperatura ciała pacjenta wyniosła $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) lub po wystąpieniu pierwszego objawu gorączki (COMBI-i; COMBI-Aplus w przypadku nawracającej gorączki). W badaniach COMBI-i i COMBI-Aplus odnotowano mniejszą częstość występowania gorączki stopnia 3/4, gorączki z powikłaniami, hospitalizacji z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych gorączki będących przedmiotem szczególnego monitorowania (AESI), czasu spędzonego w stanie gorączki będącej AESI oraz definitywnego odstawienia obu produktów leczniczych z powodu gorączki jako AESI (to ostatnie tylko w leczeniu adjuwantowym) w porównaniu z badaniami COMBI-d, COMBI-v i COMBI-AD. Badanie COMBI-Aplus osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy o zbiorczym odsetku 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) obejmującym występowanie gorączki stopnia 3/4, hospitalizacji z powodu gorączki lub definitywnego zakończenia leczenia z powodu gorączki w porównaniu z 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) w historycznej grupie kontrolnej (COMBI-AD).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań trametynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu czerniaka oraz nowotworów złośliwych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trametynib jest wchłaniany po podaniu doustnym, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi 1,5 godziny od przyjęcia dawki. Średnia całkowita biodostępność jednej tabletki w dawce 2 mg wynosi 72% względem mikrodawki dożylniej. Zwiększenie ekspozycji ($C_{\max}$ i AUC) po podaniu wielokrotnym było proporcjonalne do dawki. Po podawaniu dawki 2 mg raz na dobę, średnia geometryczna $C_{\max}$, $\text{AUC}_{(0-\tau)}$ w stanie stacjonarnym i stężenie przed podaniem kolejnej dawki wynosiły odpowiednio 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml i 12,1 ng/ml, przy niewielkim stosunku największego do najmniejszego stężenia (1,8). Zmienność osobnicza w stanie stacjonarnym była niewielka (<28%). Średni współczynnik kumulacji trametynibu po wielokrotnym podawaniu dawki 2 mg raz na dobę wynosił 6,0. Stan stacjonarny osiągnięto przed dniem 15.

Podanie pojedynczej dawki trametynibu z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu skutkowało odpowiednio 70% i 10% zmniejszeniem $C_{\max}$ i AUC w porównaniu z podaniem na czczo (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

Trametynib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 97,4%. Objętość dystrybucji trametynibu wynosi ok. 1 200 l po podaniu mikrodawki dożylniej 5 μg .

Metabolizm

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że trametynib jest metabolizowany głównie poprzez samą deacetylację lub deacetylację z monooksygenacją. Deacetylowany metabolit jest dalej metabolizowany poprzez glukuronidację. Utlenianie z udziałem izoenzymów CYP3A4 jest uważane za poboczny szlak metaboliczny. Deacetylacja przebiega z udziałem karboksylesteraz 1b, 1c i 2, z możliwym współudziałem innych enzymów hydrolitycznych.

Po podaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek trametynibu, trametynib w postaci niezmienionej jest głównym związkiem krążącym w osoczu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki wynosi 127 godzin (5,3 dnia). Klirens trametynibu w osoczu po podaniu dożylnym wynosi 3,21 l/h.

Całkowity odzysk dawki był niewielki w ciągu 10-dniowego okresu pobierania materiału (<50%) po podaniu pojedynczej dawki doustnej trametynibu znakowanego radioaktywnie w postaci roztworu, z uwagi na długi okres półtrwania w fazie eliminacji. Substancja związana z lekiem była wydalana głównie z kałem (>80% odzysk dawki radioaktywnej) i w mniejszym stopniu z moczem (≤19%). Mniej niż 0,1% dawki było wydalone w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki populacyjnej i dane z badania farmakologii klinicznej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby lub z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim podwyższeniem stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute [NCI]) wskazują, że czynność wątroby nie ma istotnego wpływu na klirens trametynibu po podaniu doustnym.

Zaburzenie czynności nerek

Z uwagi na niewielkie wydalanie trametynibu poprzez nerki, zaburzenie czynności nerek nie powinno mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę trametynibu. Farmakokinetykę trametynibu scharakteryzowano u 223 pacjentów włączonych do badań klinicznych trametynibu z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i 35 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek metodą populacyjnej analizy farmakokinetyki. Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek nie miało wpływu na ekspozycję na trametynib (<6% dla każdej grupy). Brak dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (zakres od 19 do 92 lat) stwierdzono, że wiek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę trametynibu. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku ≥75 lat są ograniczone (patrz punkt 4.8).

Rasa

Brak dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu rasy na farmakokinetykę trametynibu, ponieważ dane kliniczne ograniczają się do rasy kaukaskiej.

Dzieci i młodzież

Ekspozycja farmakokinetyczna trametynibu w dawce dostosowanej do masy ciała u młodzieży mieściła się w zakresie obserwowanym u dorosłych.

Masa ciała i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć i masa ciała mają wpływ na klirens trametynibu po podaniu doustnym. Mimo że kobiety o mniejszej masie ciała będą bardziej narażone na lek niż mężczyźni o większej masie ciała, różnice te nie powinny być znaczące klinicznie i nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Interakcje z produktami leczniczymi

Wpływ trametynibu na enzymy metabolizujące leki i nośniki: dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu trametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych jest niewielkie. Na podstawie badań *in vitro*, trametynib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że trametynib jest inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktorem CYP3A4 i hamuje nośniki OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp i BCRP. Biorąc jednak pod uwagę niewielką dawkę oraz niewielką ekspozycję układową względem wartości hamowania lub pobudzania w warunkach *in vitro*, trametynibu nie uznaje się za inhibitor lub induktor tych enzymów lub nośników w warunkach *in vivo*; nie można jednak wykluczyć przejściowego hamowania substratów BCRP w jelicie (patrz punkt 4.5).

Wpływ innych produktów leczniczych na trametynib: Dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu innych produktów leczniczych na farmakokinetykę trametynibu jest niewielkie. Trametynib nie jest substratem enzymów CYP lub transporterów BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 i MATE1. Trametynib jest *in vitro* substratem BSEP i nośnika błonowego P-gp. Mimo, iż jest mało prawdopodobne, by zahamowanie BSEP miało wpływ na ekspozycję na trametynib, nie można wykluczyć zwiększenia stężenia trametynibu po silnym zahamowaniu aktywności wątrobowej P-gp (patrz punkt 4.5).

Wpływ trametynibu na inne produkty lecznicze: wpływ wielokrotnych dawek trametynibu na farmakokinetykę w stanie stacjonarnym złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych, noretyndronu i etynyloestradiolu, był oceniany w badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 19 pacjentek z guzami litymi. Ekspozycja na noretyndron zwiększyła się o 20%, a ekspozycja na etynyloestradiol była podobna podczas jednoczesnego podawania trametynibu. Na podstawie tych wyników nie należy spodziewać się utraty skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych podczas jednoczesnego stosowania monoterapii trametynibem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego trametynibu. Trametynib nie wykazywał genotoksyczności w badaniach oceniających rewersję mutacji u bakterii, aberracje chromosomowe w komórkach ssaków i indukowanie mikrojader w szpiku kostnym szczurów.

Trametynib może zaburzać płodność u kobiet. W badaniach po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano zwiększenie częstości tworzenia torbieli pęcherzyków i zmniejszenie ciała żółtego u samic szczurów po ekspozycji poniżej klinicznego narażenia człowieka na podstawie AUC.

Ponadto, u młodych osobników szczura otrzymujących trametynib obserwowano zmniejszenie masy jajników, niewielkie opóźnienia cech dojrzewania płciowego samic (otwarcia pochwy i większej częstości występowania znaczących zakończeń przewodów mlecznych w obrębie gruczołu sutkowego) oraz nieznaczny przerost nabłonka powierzchni macicy. Wszystkie te działania były odwracalne po okresie bez leczenia, a ich wystąpienie przypisywano właściwościom farmakologicznym leku. W badaniach toksyczności prowadzonych na szczurach i psach, trwających do 13 tygodni, nie stwierdzono jednak wpływu leczenia na tkanki rozrodcze samców.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu prowadzonych na szczurach i królikach, trametynib indukował działania toksyczne u matki i płodu. U szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie liczby poronień po ekspozycji poniżej lub nieco powyżej ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC. W badaniu toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie częstości poronień oraz zwiększenie częstości występowania niepełnego kostnienia i deformacji kośćca po ekspozycji subklinicznej u ludzi na podstawie AUC.

W badaniach, w których podawano dawki wielokrotne, działania wynikające z ekspozycji na trametynib manifestowały się głównie na skórze, w przewodzie pokarmowym, układzie krwiotwórczym, kościach i wątrobie. Większość działań niepożądanych ustępowała po okresie bez leczenia. U szczurów, po 8 tygodniach stosowania dawki $\geq 0,062$ mg/kg/dobę (około 0,8 ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) obserwowano martwicę komórek wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

U myszy obserwowano zmniejszenie tętna, masy serca i zaburzenia czynności lewej komory serca bez zmian patologicznych w tkance serca po 3 tygodniach stosowania trametynibu w dawce $\geq 0,25$ mg/kg/dobę (dawka 3 razy wyższa od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC). U dorosłych szczurów mineralizacja wielu narządów wiązała się ze zwiększeniem stężenia fosforu w surowicy i była ściśle związana z martwicą serca, wątroby i nerek oraz krwotokami do płuc po ekspozycji porównywalnej do ekspozycji klinicznej u ludzi. U szczurów obserwowano przerost chrząstki nasadowej i zwiększony obrót kostny, jednak przerost chrząstki nasadowej nie powinien być klinicznie istotny u dorosłych ludzi. U szczurów i psów po podaniu trametynibu w dawce równej lub mniejszej niż ekspozycja kliniczna u ludzi obserwowano martwicę szpiku kostnego, atrofię tkanki limfatycznej w grasicy i GALT oraz martwicę tkanki limfatycznej węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, co może wpływać na niedobory odporności. U młodych osobników szczura po podaniu dawki 0,35 mg/kg mc./dobę (ekspozycja 2 razy większa od ekspozycji klinicznej u osób dorosłych określanej na podstawie pola AUC) obserwowano zwiększenie masy serca przy braku zmian w badaniu histopatologicznym.

W prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu mysich fibroblastów 3T3 z użyciem testu wychwyty czerwieni obojętnej (ang. Neutral Red Uptake, NRU) trametynib wykazywał fototoksyczność w stężeniach znacznie większych od ekspozycji klinicznej u ludzi (IC_{50} wynoszące 2,92 μ g/ml, stężenie ≥ 130 razy większe niż ekspozycja kliniczna u ludzi na podstawie wartości C_{max}), co wskazuje na małe ryzyko fototoksyczności u pacjentów przyjmujących trametynib.

Skojarzenie z dabrafenibem

W badaniu prowadzonym na psach, w którym trametynib i dabrafenib podawano w skojarzeniu przez 4 tygodnie, obserwowano objawy toksycznego wpływu na przewód pokarmowy i zmniejszoną liczbę limfocytów w grasicy przy mniejszej ekspozycji na lek niż ekspozycja u psów otrzymujących sam trametynib. Natomiast inne objawy toksyczności były podobne jak te obserwowane w porównawczych badaniach z monoterapią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Hypromeloza (E464)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Magnezu stearynian (E470b)

Sodu laurylosiarczan

Krzemu dwutlenek koloidalny (E551)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Glikol polietylenowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Mekinist 2 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Hypromeloza (E464)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E470b)
Sodu laurylosiarczan
Krzemu dwutlenek koloidalny (E551)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol polietylenowy
Polisorbat 80 (E433)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

Butelka przed otwarciem:

3 lata

Po otwarciu butelki:

30 dni w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Butelka zawiera środek osuszający.

Wielkości opakowań: Jedna butelka zawiera 7 albo 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane

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

Mekinist 2 mg tabletki powlekane

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcw odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Słowenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane
trametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zawiera środek osuszający, nie należy go wyjmować ani połykać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/931/001 7 tabletek powlekanych
EU/1/14/931/002 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

mekinist 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mekinist 0,5 mg tabletki
trametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek
30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/931/001	7 tabletek powlekanych
EU/1/14/931/002	30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mekinist 2 mg tabletki powlekane
trametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Opakowanie zawiera środek osuszający, nie należy go wyjmować ani połykać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/931/005 7 tabletek powlekanych
EU/1/14/931/006 30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

mekinist 2 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mekinist 2 mg tabletki
trametynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

7 tabletek
30 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/931/005	7 tabletek powlekanych
EU/1/14/931/006	30 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane Mekinist 2 mg tabletki powlekane trametynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Mekinist i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mekinist
3. Jak stosować lek Mekinist
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mekinist
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Mekinist i w jakim celu się go stosuje

Mekinist jest lekiem zawierającym jako substancję czynną trametynib. Jest on stosowany sam lub razem z innym lekiem, zawierającym dabrafenib w leczeniu rodzaju nowotworu skóry zwanego czerniakiem, który rozprzestrzenił się do innych części ciała lub nie można go usunąć operacyjnie.

Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem jest także stosowany w zapobieganiu nawrotowi czerniaka po jego chirurgicznym usunięciu.

Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem jest również stosowany w leczeniu pewnego rodzaju raka płuca zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Oba nowotwory złośliwe posiadają określoną zmianę (mutację) genu zwanego „BRAF” w pozycji V600. Ta mutacja genu mogła spowodować rozwój nowotworu. Lek oddziałuje na białka wytworzone z udziałem zmutowanego genu i spowalnia lub hamuje rozwój nowotworu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mekinist

Mekinist powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu czerniaka i NDRP z mutacją genu BRAF. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi badania w celu wykrycia tej mutacji.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje o podaniu pacjentowi leczenia łączonego lekiem Mekinist i dabrafenibem, **należy uważnie przeczytać ulotkę dołączoną do dabrafenibu oraz tę ulotkę.**

W razie jakichkolwiek dalszych pytań związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Kiedy nie stosować leku Mekinist

- jeśli pacjent ma uczulenie na trametynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli powyższa sytuacja dotyczy pacjenta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Mekinist należy omówić to z lekarzem. Lekarz musi wiedzieć, jeśli:

- pacjent ma jakąkolwiek **chorobę wątroby**. Lekarz może pobrać krew w celu monitorowania czynności wątroby w trakcie przyjmowania tego leku.
- pacjent ma lub miał kiedykolwiek **chorobę nerek**.
- u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały **choroby płuc lub problemy z oddychaniem**.
- u pacjenta występują problemy z sercem takie jak niewydolność serca (która może powodować duszność, trudności z oddychaniem w pozycji leżącej, obrzęk stóp lub nóg) lub problemy dotyczące rytmu serca. Lekarz powinien kontrolować czynność serca pacjenta przed i w trakcie leczenia.
- u pacjenta występują choroby oczu, w tym niedrożność żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność żył siatkówki) lub obrzęk oka, który mógł być spowodowany zablokowaniem odpływu płynów (chorioretinopatia).

Przed przyjęciem leku Mekinist razem z dabrafenibem należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- **u pacjenta występuje inny rodzaj raka niż czerniak lub NDRP**, ponieważ może to oznaczać większe ryzyko wystąpienia raka niebędącego rakiem skóry podczas przyjmowania leku Mekinist.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

U niektórych pacjentów przyjmujących Mekinist występują inne schorzenia, które mogą być ciężkie. Pacjent musi wiedzieć o ważnych objawach, na które należy zwrócić uwagę.

Krwawienie

Przyjmowanie leku Mekinist lub leczenie wspólne lekiem Mekinist z dabrafenibem może powodować poważne krwawienie, w tym krwawienie do mózgu, do układu pokarmowego (na przykład w obrębie żołądka, odbytu lub jelit), do płuc i do innych narządów i może prowadzić do śmierci. Objawy krwawienia obejmują:

- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia
- obecność krwi w kale lub czarne stolce
- obecność krwi w moczu
- ból brzucha
- kaszel / krwawe wymioty

Należy jak najszybciej **poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Gorączka

Przyjmowanie leku Mekinist lub w skojarzeniu leku Mekinist z dabrafenibem może spowodować gorączkę, chociaż jest ona bardziej prawdopodobna w przypadku leczenia skojarzonego (patrz także punkt 4). W niektórych przypadkach u osób z gorączką może wystąpić niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy lub inne objawy.

W razie wystąpienia temperatury ciała większej niż 38°C lub przecucia nadchodzącej gorączki w trakcie stosowania tego leku, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**.

Choroby serca

Mekinist może powodować zaburzenia pracy serca lub nasilać istniejące choroby serca (patrz także „Choroby serca” w punkcie 4) u pacjentów przyjmujących Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem. **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca.** Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia tym lekiem lekarz przeprowadzi badania, aby sprawdzić, czy serce pacjenta pracuje prawidłowo. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma wrażenie: kołatania, przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca lub odczuwa zawroty głowy, zmęczenie, oszołomienie, skrócenie oddechu lub ma obrzęki nóg. Jeśli to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lub odstawieniu leku.

Zmiany na skórze mogące wskazywać na wystąpienie nowego raka skóry

Lekarz zbada skórę pacjenta przed rozpoczęciem stosowania tego leku i będzie to robił regularnie w trakcie leczenia. **Należy natychmiast poinformować lekarza** w przypadku zauważenia u siebie wszelkich zmian skórnych podczas przyjmowania tego leku lub po leczeniu (patrz także punkt 4).

Problemy z oczami

Lekarz powinien zbadać oczy pacjenta w trakcie stosowania tego leku.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie wystąpienia zaczerwienienia i podrażnienia oczu, niewyraźnego widzenia, bólu oka lub innych zmian widzenia w trakcie leczenia (patrz także punkt 4). Mekinist może wywoływać problemy z oczami, w tym ślepotę. Lek Mekinist nie jest zalecany, jeśli pacjent miał kiedykolwiek zator żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie wystąpienia następujących objawów podczas leczenia: niewyraźnego widzenia, utraty wzroku lub innych zmian widzenia, kolorowych punktów w polu widzenia lub efektu halo (widzenie niewyraźnych obwódek wokół przedmiotów). Jeśli to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lub odstawieniu leku.

Problemy z wątrobą

Mekinist lub leczenie skojarzone z dabrafenibem może powodować problemy z wątrobą, które mogą przekształcić się w poważne choroby takie jak zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, co może być śmiertelnie niebezpieczne. Lekarz będzie okresowo monitorował stan pacjenta. Do objawów świadczących o możliwych zaburzeniach czynności wątroby należą:

- utrata apetytu
- nudności
- wymioty
- ból brzucha
- żółte zabarwienie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka)
- ciemne zabarwienie moczu
- swędzenie skóry

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**

Choroby płuc lub problemy z oddychaniem

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek problemy z płucami lub z oddychaniem, w tym trudności w oddychaniu, którym często towarzyszy suchy kaszel, duszność i uczucie zmęczenia. Lekarz może zlecić sprawdzenie czynności płuc przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Ból mięśni

Mekinist może powodować rozpad mięśni (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych). **Należy** jak najszybciej **powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

- ból mięśni
- ciemne zabarwienie moczu spowodowane uszkodzeniem nerek

W razie konieczności lekarz może zdecydować o okresowym lub trwałym przerwaniu leczenia.

➔ **Należy zapoznać się z informacją „Możliwe ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4 tej ulotki**

Perforacja żołądka lub jelit

Przyjmowanie leku Mekinist lub skojarzenia leku Mekinist z dabrafenibem może zwiększyć ryzyko powstania perforacji w ścianie jelita. Należy jak najszybciej poinformować lekarza prowadzącego, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha.

Ciężkie reakcje skórne

U osób przyjmujących lek Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych. Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek zmiany skórne, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi (objawy, na które należy zwrócić uwagę, patrz punkt 4).

Choroba zapalna obejmująca przede wszystkim skórę, płuca, oczy i węzły chłonne

Choroba zapalna obejmująca przede wszystkim skórę, płuca, oczy i węzły chłonne (sarkoidoza). Często objawami sarkoidozy mogą być: kaszel, duszności, obrzęk węzłów chłonnych, zaburzenia widzenia, gorączka, zmęczenie, ból i obrzęk stawów oraz wystąpienie na skórze guzków wrażliwych na dotyk. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zaburzenia układu immunologicznego

Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem może rzadko powodować chorobę (limfohistiocytozę hemofagocytarną czyli HLH), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, zwanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększoną wątrobę i (lub) śledzionę, wysypkę skórą, powiększone węzły chłonne, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i problemy z sercem. Jeśli jednocześnie wystąpi wielu takich objawów, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Zespół rozpadu guza

Jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ może to być stan zagrażający życiu: nudności, duszność, nieregularne bicie serca, skurcze mięśni, napady drgawkowe, zmętnienie moczu, zmniejszenie ilości wydalanego moczu i zmęczenie. Mogą one być spowodowane przez grupę powikłań metabolicznych, które mogą wystąpić podczas leczenia onkologicznego i które są spowodowane rozpadem produktów obumierających komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza) oraz mogą prowadzić do zmian w funkcjonowaniu nerek (patrz także punkt 4).

Dzieci i młodzież

Mekinist nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży, ponieważ skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Mekinist u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie są znane.

Lek Mekinist a inne leki

Przed rozpoczęciem leczenia należy powiedzieć lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty. Należy przygotować listę przyjmowanych przez pacjenta leków, aby móc pokazać ją lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce w razie przepisania nowego leku.

Stosowanie leku Mekinist z jedzeniem i piciem

Ważne jest, aby przyjmować lek Mekinist na pusty żołądek, ponieważ pokarm wpływa na sposób wchłaniania leku przez organizm pacjenta (patrz punkt 3).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Lek Mekinist nie jest zalecany w czasie ciąży.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mekinist może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Mekinist oraz przez co najmniej 16 tygodni po zakończeniu leczenia.
- Środki antykoncepcyjne zawierające hormony (takie jak tabletki, wstrzyknięcia lub plastry) mogą nie być skuteczne podczas przyjmowania leku Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem. Pacjentka powinna stosować inną skuteczną metodę antykoncepcji w celu nie zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania leków w takim połączeniu. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania leku Mekinist, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Lek Mekinist nie jest zalecany w czasie karmienia piersią.

Nie wiadomo, czy składniki tego leku przenikają do mleka matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Zaleca się, aby pacjentka nie karmiła piersią podczas stosowania leku Mekinist. Pacjentka razem z lekarzem zadecydują, czy pacjentka będzie przyjmować lek, czy karmić piersią.

Wpływ na płodność mężczyzn i kobiet

Mekinist może zmniejszać płodność u mężczyzn i kobiet.

Przyjmowanie leku Mekinist z dabrafenibem: Dabrafenib może trwale zmniejszyć płodność mężczyzn. Ponadto, mężczyźni przyjmujący dabrafenib mogą podczas leczenia mieć zmniejszoną liczbę plemników w nasieniu i stan ten może nie powrócić do normy po zakończeniu leczenia tym lekiem.

Przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem należy porozmawiać z lekarzem o możliwościach zwiększenia szans na posiadanie dzieci w przyszłości.

Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek inne pytania dotyczące wpływu tego leku na płodność, powinien zapytać o to lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Mekinist może mieć działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn, jeśli pacjent odczuwa zmęczenie lub osłabienie, ma kłopoty z widzeniem lub obniżoną energię.

Opisy tych działań zamieszczone są w innych punktach (patrz punkty 2 i 4).

Należy przeczytać całą ulotkę w celu uzyskania porady.

W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Choroba, jej objawy i leczenie mogą mieć również wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Mekinist zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Mekinist

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jaką dawkę należy przyjmować

Zazwyczaj stosowana dawka leku Mekinist stosowanego jako jedyny lek lub razem z dabrafenibem to jedna tabletką 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z lekiem Mekinist wynosi 150 mg dwa razy na dobę.

Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Nie należy przyjmować większej dawki leku Mekinist, niż zalecana, ponieważ może to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

Jak przyjmować

Tabletki należy połknąć w całości, popijając pełną szklanką wody.

Lek Mekinist należy przyjmować raz na dobę, na pusty żołądek (przynajmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku). Oznacza to, że:

- po przyjęciu leku Mekinist, należy odczekać co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem.
- po jedzeniu, należy odczekać co najmniej 2 godziny przed przyjęciem leku Mekinist.

Lek Mekinist należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Mekinist

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Mekinist, należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Mekinist oraz tę ulotkę.

Pominięcie zastosowania leku Mekinist

Jeśli opóźnienie w przyjęciu dawki jest mniejsze niż 12 godzin, należy ją przyjąć jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym.

Jeśli opóźnienie w przyjęciu dawki jest większe niż 12 godzin, należy pominąć tę dawkę i przyjąć kolejną o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować przyjmowanie tabletek o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Mekinist

Lek Mekinist należy przyjmować tak długo, jak zaleci to lekarz. Nie należy przerywać stosowania, chyba że zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jak stosować Mekinist razem z dabrafenibem

- Mekinist należy przyjmować razem z dabrafenibem ściśle według zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Nie należy zmieniać dawkowania ani przerywać stosowania leku Mekinist lub dabrafenibu, chyba, że tak zalecił lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka.
- **Mekinist** należy przyjmować **raz na dobę**, a **dabrafenib** należy przyjmować **dwa razy na dobę**. Dobrze jest przyjmować oba te leki o tej samej porze każdego dnia. Mekinist należy przyjmować **albo** z poranną dawką dabrafenibu, **albo** z wieczorną dawką dabrafenibu. Odstęp między dawkami dabrafenibu powinien wynosić około 12 godzin.
- Mekinist i dabrafenib należy przyjmować na czczo, co najmniej na jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Lek należy przyjmować w całości, popijając całą szklanką wody.
- W przypadku pominięcia dawki leku Mekinist lub dabrafenibu należy przyjąć je tuż po uświadomieniu sobie tego faktu. Nie należy uzupełniać pominiętych dawek, ale przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze zwykłym schematem dawkowania:
 - Jeśli do kolejnej wyznaczonej dawki leku Mekinist przyjmowanego raz na dobę pozostało mniej niż 12 godzin.
 - Jeśli do kolejnej wyznaczonej dawki dabrafenibu przyjmowanego dwa razy na dobę pozostało mniej niż 6 godzin.
- Jeśli pacjent przyjmie zbyt dużą ilość leku Mekinist lub dabrafenibu, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. O ile to możliwe, należy zabrać ze sobą tabletki Mekinist i kapsułki dabrafenibu. W miarę możliwości należy pokazać opakowanie i ulotki leku Mekinist i dabrafenibu.
- Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku Mekinist i dabrafenibu. Dawki leku Mekinist i dabrafenibu należy przyjmować dokładnie według zaleceń lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Możliwe ciężkie działania niepożądane

Choroby serca

Mekinist może wpływać na to, jak skutecznie serce pompuje krew. Działanie to może wystąpić częściej u pacjentów z chorobami serca. W trakcie stosowania leku Mekinist, pacjent będzie badany w celu stwierdzenia jakichkolwiek problemów z sercem. Objawy chorób serca obejmują:

- uczucie kołatania, przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca
- zawroty głowy
- zmęczenie
- uczucie oszołomienia
- skrócenie oddechu
- obrzęk nóg

W razie wystąpienia tych objawów po raz pierwszy lub ich nasilenia, należy jak najszybciej **powiedzieć o tym lekarzowi**.

Wysokie ciśnienie krwi

Mekinist może wywoływać lub nasilać wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie). Lekarz lub pielęgniarka będzie kontrolować ciśnienie krwi podczas leczenia lekiem Mekinist. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką w razie wystąpienia wysokiego ciśnienia krwi, nasilenia nadciśnienia lub w razie wystąpienia silnego bólu głowy, oszołomienia lub zawrotów głowy.

Krwawienia

Mekinist może wywoływać ciężkie krwawienia, szczególnie w obrębie mózgu lub żołądka. Należy natychmiast skontaktować się lekarzem lub pielęgniarką w celu uzyskania pomocy medycznej w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, w tym:

- bólów głowy, zawrotów głowy lub osłabienia
- odkrztuszania krwi lub skrzepniętej krwi
- wymiotów zawierających krew lub przypominających fusy kawowe
- czerwonych lub czarnych stolców przypominających smołę

Problemy z oczami

Mekinist może wywoływać problemy z oczami. Lek Mekinist nie jest zalecany, jeśli pacjent miał kiedykolwiek zator żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Lekarz może zlecić badanie oczu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Mekinist. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Mekinist lub skierować pacjenta do specjalisty, w razie wystąpienia objawów zaburzeń widzenia, do których należą:

- utrata widzenia
- zaczerwienienie i podrażnienie oka
- kolorowe punkty w polu widzenia
- efekt halo (widzenie niewyraźnych obwódek wokół przedmiotów)
- niewyraźne widzenie

Zmiany skórne

U osób przyjmujących Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano ciężkie reakcje skórne (częstość nieznana). W razie zaobserwowania następujących zmian:

- czerwonych plam na tułowie, o kształcie okrągłym lub przypominającym tarczę strzelniczą, z pęcherzami w centralnej części zmiany. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką lub objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona).
 - rozległej wysypki, gorączki i powiększonych węzłów chłonnych (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości lekowej).
- ➔ **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.**

U nie więcej niż 3 na 100 pacjentów przyjmujących Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić inny rodzaj raka skóry zwany *rakiem płaskonabłonkowym skóry (cuSCC)*. U innych pacjentów może wystąpić rodzaj raka skóry zwany *rakiem podstawnokomórkowym (BCC)*. Te zmiany zazwyczaj ograniczają się do jednego miejsca i można je usunąć chirurgicznie, bez konieczności przerywania leczenia lekiem Mekinist i dabrafenibem.

Niektóre osoby przyjmujące Mekinist w skojarzeniu z dabrafenibem mogą również zauważyć pojawienie się nowych czerniaków. Czerniaki te można zazwyczaj usunąć chirurgicznie, bez konieczności przerywania leczenia lekiem Mekinist i dabrafenibem.

Przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem lekarz obejrzy skórę pacjenta, a następnie będzie to powtarzał co miesiąc podczas leczenia dabrafenibem i przez 6 miesięcy po zaprzestaniu jego przyjmowania. Kontrole te mają na celu wykrycie nowych przypadków raka skóry.

Lekarz będzie również badał głowę, szyję, jamę ustną i węzły chłonne pacjenta oraz będzie regularnie zlecał badania obrazowe klatki piersiowej i jamy brzusznej (zwane TK). Pacjent może również mieć zlecone badania krwi. Wszystkie te badania kontrolne mają na celu wykrycie ewentualnych innych nowotworów złośliwych, w tym raka płaskonabłonkowego, które mogły rozwinąć się w organizmie. Przed i pod koniec leczenia zaleca się także wykonanie badania narządów miednicy mniejszej (u kobiet) i badania odbytu.

Mekinist w monoterapii lub razem z dabrafenibem może wywoływać wysypkę lub wysypkę przypominającą trądzik. Należy stosować się do zaleceń lekarza w celu zapobiegnięcia wysypce. W razie wystąpienia tych objawów po raz pierwszy lub ich nasilenia, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarcze.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie wystąpienia ciężkiej wysypki z towarzyszeniem któregośkolwiek z następujących objawów: pęcherzy na skórze, pęcherzy lub owrzodzeń w jamie ustnej, złuszczenia naskórka, gorączki, zaczerwienienia lub obrzęku twarzy lub podeszwy stóp.

Należy jak najszybciej powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce w razie wystąpienia wysypki lub nasilenia wysypki, którą pacjent już ma.

Ból mięśni

Mekinist może uszkadzać mięśnie (rabdomioliza). Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli u pacjenta wystąpią lub nasilą się następujące objawy:

- ból mięśni
- ciemne zabarwienie moczu spowodowane uszkodzeniem nerek

Choroby płuc lub problemy z oddychaniem

Mekinist może wywoływać stany zapalne płuc (zapalenie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc). Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce w razie wystąpienia lub nasilenia objawów płucnych lub problemów z oddychaniem, w tym:

- skrócenia oddechu
- kaszlu
- uczucie zmęczenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Jeśli jednocześnie wystąpi wiele takich objawów, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Mogą one być objawami choroby, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować występowanie różnych objawów (limfohistiocytoza hemofagocytarna), patrz punkt 2 (częstość występowania: rzadko).

Zespół rozpadu guza

Jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi: nudności, duszność, nieregularne bicie serca, skurcze mięśni, napady drgawkowe, zmętnienie moczu, zmniejszenie ilości wydalanego moczu i zmęczenie. Mogą to być objawy stanu będącego wynikiem szybkiego rozpadu komórek nowotworowych, który u pewnych osób może być śmiertelny (zespół rozpadu guza), patrz punkt 2 (częstość nieznana).

Możliwe działania niepożądane u pacjentów przyjmujących sam Mekinist

Działania niepożądane, które mogą wystąpić u pacjenta w czasie stosowania leku Mekinist:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- Krwawienia w różnych częściach ciała, które mogą być łagodne lub ciężkie
- Kaszel
- Skrócenie oddechu
- Biegunka
- Nudności (mdłości) lub wymioty
- Zaparcia
- Ból brzucha
- Suchość w jamie ustnej
- Wysypka skórna, wysypka skórna przypominająca trądzik, zaczerwienienie twarzy, suchość lub świąd skóry (patrz wyżej „Zmiany skórne” w punkcie 4)
- Nadmierne wypadanie lub przerzedzanie włosów
- Brak energii, uczucie osłabienia lub zmęczenia
- Obrzęk rąk lub stóp (obrzęki obwodowe)
- Gorączka

Bardzo częste działania niepożądane, które mogą objawiać się w wynikach badań laboratoryjnych

- Nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczących wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zapalenie mieszków włosowych
- Zaburzenia paznokci takie jak zmiany w obrębie łożyska paznokcia, ból paznokcia, zakażenie lub obrzęk skórki wokół paznokcia
- Zakażenia skóry (zapalenie tkanki łącznej)
- Wysypka z pęcherzami wypełnionymi treścią ropną (patrz wyżej „Zmiany skórne” w punkcie 4)
- Reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- Odwodnienie (zmniejszenie ilości płynów w organizmie)
- Niewyraźne widzenie
- Obrzęk wokół oczu
- Zaburzenia widzenia (patrz wyżej „Problemy z oczami” w punkcie 4)
- Zmiany sposobu pompowania krwi przez serce (zaburzenia czynności lewej komory) (patrz wyżej „Choroby serca” w punkcie 4)
- Czynność serca, która jest wolniejsza niż zakres prawidłowy i (lub) zmniejszenie częstości akcji serca
- Miejscowy obrzęk tkanek
- Stany zapalne płuc (zapalenie płuc lub śródmiąższowa choroba płuc)
- Rany lub owrzodzenia w jamie ustnej, zapalenie błon śluzowych
- Zaczernienie, pierzchnięcie lub pęknięcie skóry
- Zaczernienie, ból rąk lub stóp
- Obrzęk twarzy
- Zapalenie błon śluzowych
- Uczucie osłabienia
- Zaburzenia dotyczące nerwów, mogące powodować ból, utratę czucia lub mrowienie w dłoniach i stopach lub osłabienie mięśni (neuropatia obwodowa)

Częste działania niepożądane, które mogą objawiać się w wynikach badań laboratoryjnych:

- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (anemia), nieprawidłowa aktywność kinazy fosfokreatynowej, enzymu obecnego głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Obrzęk oka wskutek przedostawania się płynu poza układ naczyń (chorioretinopatia) (patrz wyżej „Problemy z oczami” w punkcie 4)
- Obrzęk nerwów znajdujących się w tylnej części oka (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego) (patrz wyżej „Problemy z oczami” w punkcie 4)
- Oddzielenie się błony światłoczułej znajdującej się w tylnej części oka (siatkówka) od wspomagających ją warstw (odwarstwienie siatkówki) (patrz wyżej „Problemy z oczami” w punkcie 4)
- Zator żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność naczyń żylnych siatkówki) (patrz wyżej „Problemy z oczami” w punkcie 4)
- Zmniejszenie skuteczności pompowania krwi przez serce, co powoduje skrócenie oddechu, skrajne zmęczenie, obrzęk kostek i nóg (niewydolność serca)
- Perforacja żołądka lub jelit
- Zapalenie jelit (zapalenie okrężnicy)
- Uszkodzenie mięśni mogące powodować ból mięśni i uszkodzenie nerek (rabdomioliza)

Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych):

- Nieregularne bicie serca (blok przedsionkowo-komorowy)

Działania niepożądane, gdy Mekinist i dabrafenib są przyjmowane jednocześnie

Gdy Mekinist i dabrafenib są przyjmowane jednocześnie, u pacjenta może wystąpić każde z wymienionych powyżej działań niepożądanych, chociaż ich częstość może się zmienić (zwiększyć się lub zmniejszyć).

Mogą również wystąpić **dodatkowe działania niepożądane spowodowane przyjmowaniem dabrafenibu** jednocześnie z lekiem Mekinist.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, po raz pierwszy lub jeśli nasilą się objawy już występujące.

Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania dabrafenibu w celu uzyskania szczegółowych informacji o możliwych działaniach niepożądanych podczas przyjmowania tego leku.

Działania niepożądane mogące wystąpić podczas stosowania leku Mekinist razem z dabrafenibem są następujące:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zapalenie nosa i gardła
- Zmniejszony apetyt
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- Krwawienie, w różnych miejscach ciała, które może być łagodne lub poważne (krwotok)
- Kaszel
- Ból brzucha
- Zaparcie
- Biegunka
- Nudności, wymioty
- Wysypka, suchość skóry, swędzenie, zaczerwienienie skóry
- Ból stawów, ból mięśni lub ból dłoni i stóp
- Skurcze mięśni
- Brak energii, uczucie osłabienia
- Dreszcze
- Obrzęk dłoni lub stóp (obrzęki obwodowe)
- Gorączka
- Choroba grypopodobna

Bardzo częste działania niepożądane mogące objawiać się w wynikach badań laboratoryjnych

- Nieprawidłowe wyniki badań krwi odnoszących się do wątroby

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- Zakażenie układu moczowego
- Działania na skórę, w tym zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej), zapalenie mieszków włosowych w skórze, zmiany chorobowe paznokci takie jak zmiany w łożysku paznokcia, ból paznokci, zakażenie i obrzęk oskórka, wysypka skórna z wypełnionymi ropą pęcherzami, płaskonabłonkowy rak skóry (rodzaj raka skóry), brodawczak (rodzaj guza skóry, zazwyczaj niegroźnego), zmiany brodawkopodobne, zwiększona wrażliwość skóry na słońce (patrz także „Zmiany skórne” wyżej w punkcie 4)
- Odwodnienie (małe stężenie wody lub płynów)
- Nieostre widzenie, problemy ze wzrokiem, zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- Mniej skuteczna praca serca
- Niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- Miejscowy obrzęk tkanek
- Dusznosc
- Suchość jamy ustnej
- Ból w jamie ustnej lub owrzodzenia w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- Zmiany trądzikopodobne
- Zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry (hiperkeratoza), obszary grubej, łuszczącej się lub pękającej skóry (rogowacenie popromienne), pierzchnięcie lub pęknięcie skóry
- Wzmoczone pocenie się, nocne poty
- Nieprawidłowa utrata lub ścięczenie włosów
- Zaczerwienienie i ból dłoni i stop
- Zapalenie warstwy tłuszczowej pod skórą (zapalenie tkanki podskórnej)
- Zapalenie błony śluzowej
- Obrzęk twarzy
- Zaburzenia dotyczące nerwów, mogące powodować ból, utratę czucia lub mrowienie w dłoniach i stopach lub osłabienie mięśni (neuropatia obwodowa)

Częste działania niepożądane, które mogą objawiać się w wynikach badań laboratoryjnych

- Mała liczba krwinek białych
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), płytek krwi (komórek wspomagających krzepnięcie krwi) i pewnego rodzaju krwinek białych (leukopenia)
- Małe stężenie sodu (hiponatremia) lub fosforanu (hipofosfatemia) we krwi
- Zwiększenie poziomu cukru we krwi
- Zwiększenie poziomu fosfokinazy kreatynowej, enzymu znajdującego się głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych
- Zwiększenie poziomu pewnych substancji (enzymów) wytwarzanych przez wątrobę

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- Wystąpienie nowego raka skóry (czerniaka)
- Wykwity skórne
- Reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- Zmiany dotyczące oczu, w tym obrzęk oka spowodowany przebiegiem płynu (chorioretinopatia), oddzielenie się wrażliwej na światło błony w tylnej części oka (siatkówki) od podtrzymujących ją warstw (odwarstwienie siatkówki) i obrzęk wokół oczu
- Czynność serca, która jest wolniejsza niż zakres prawidłowy i (lub) zmniejszenie częstości akcji serca
- Nieinfekcyjne zapalenie płuc
- Zapalenie trzustki
- Zapalenie jelit (zapalenie okrężnicy)
- Niewydolność nerek
- Zapalenie nerek
- Choroba zapalna obejmująca przede wszystkim skórę, płuca, oczy i węzły chłonne (sarkoidoza)
- Nieregularne bicie serca (blok przedsionkowo-komorowy)
- Wypukłe, bolesne, czerwone lub ciemnoczerwono-fioletowe plamy lub owrzodzenia na skórze, występujące głównie na ramionach, nogach, twarzy i szyi, z gorączką (objawy ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej)

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)

- Perforacja żołądka lub jelit

Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych):

- Zapalenie mięśnia sercowego, które może powodować duszność, gorączkę, kołatanie serca i ból w klatce piersiowej.
- Zapalenie i łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Mekinist

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki lub pudełka po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą z umieszczonym środkiem suszącym (niewielki pojemnik w kształcie walca).

Po otwarciu, butelkę można przechowywać przez 30 dni w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Mekinist

- Substancją czynną leku jest trametynib. Każda tabletka powlekana zawiera 0,5 mg lub 2 mg trametynibu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna (E460), hypromeloza (E464), kroskarmeloza sodowa (E468), magnezu stearynian (E470b), sodu laurylosiarczan i krzemu dwutlenek koloidalny (E551).
 - Otoczka tabletki: hypromeloza (E464), tytanu dwutlenek (E171), glikol polietylenowy, żelaza tlenek żółty (E172) (tabletki 0,5 mg), polisorbat 80 (E433) i żelaza tlenek czerwony (E172) (tabletki 2 mg).

Jak wygląda lek Mekinist i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane leku Mekinist 0,5 mg są żółte, o kształcie zbliżonym do owalu, obustronnie wypukłe, z logo firmy po jednej stronie i symbolem „TT” po drugiej stronie tabletki.

Tabletki powlekane leku Mekinist 2 mg są różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe, z logo firmy po jednej stronie i symbolem „LL” po drugiej stronie tabletki.

Tabletki powlekane pakowane są w nieprzezroczyste, białe, plastikowe butelki z gwintowanym plastikowym zamknięciem. Jedna butelka zawiera 7 lub 30 tabletek.

Butelki zawierają także środek suszący (żel krzemionkowy) w niewielkim pojemniku w kształcie walca. Środek suszący należy przechowywać wewnątrz butelki i nie wolno go połykać.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Słowenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norymberga
Niemcy

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.