

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety
Mekinist 2 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje trametinib dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg trametinibu.

Mekinist 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje trametinib dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 2 mg trametinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety

Žlté, modifikované oválne, bikonvexné, filmom obalené tablety, približne 5,0 x 9,0 mm, s logom spoločnosti na jednej strane a „TT“ na opačnej strane.

Mekinist 2 mg filmom obalené tablety

Ružové, okrúhle, bikonvexné, filmom obalené tablety, s priemerom približne 7,6 mm, s logom spoločnosti na jednej strane a „LL“ na opačnej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Melanóm

Trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).

Klinický účinok trametinibu v monoterapii sa nepreukázal u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF (pozri časť 5.1).

Adjuvantná liečba melanómu

Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii.

Nemalobunkový karcinóm pľúc (NSCLC, non-small cell lung cancer)

Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu trametinibom má začať a viesť len lekár, ktorý má skúsenosti s podávaním protinádorových liekov.

Pred začatím užívania trametinibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka trametinibu v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom je 2 mg jedenkrát denne. Odporúčaná dávka dabrafenibu, pokiaľ sa užíva v kombinácii s trametinibom, je 150 mg dvakrát denne.

Dĺžka liečby

Odporúča sa, aby pacienti pokračovali v liečbe trametinibom, pokiaľ sa nezistí, že pre pacientov už viac nie je prospešná, alebo že došlo k vzniku neprijateľnej toxicity (pozri tabuľku 2). Pri adjuvantnej liečbe melanómu majú byť pacienti liečení po dobu 12 mesiacov okrem prípadov návratu ochorenia alebo vzniku neprijateľnej toxicity.

Vynechané dávky

Ak sa dávka trametinibu vynechá, má sa užiť len vtedy, ak do užívania ďalšej plánovanej dávky zostáva viac ako 12 hodín.

Ak sa vynechá dávka dabrafenibu, keď sa užíva trametinib v kombinácii s dabrafenibom, dávka dabrafenibu sa má užiť iba vtedy, ak ostáva do užívania ďalšej dávky viac ako 6 hodín.

Úprava dávky

Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžadovať zníženie dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby (pozri tabuľky 1 a 2).

Úpravy dávky sa neodporúčajú v prípade nežiaducich reakcií, akými sú skvamocelulárny karcinóm kože (cuSCC, cutaneous squamous cell carcinoma) alebo nový primárny melanóm (ďalšie podrobnosti pozri v SmPC dabrafenibu).

Tabuľka 1 Odporúčané zníženia veľkosti dávky

Veľkosť dávky	Dávka trametinibu V monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom	Dávka dabrafenibu* Len ak sa užíva v kombinácii s trametinibom
Počiatočná dávka	2 mg jedenkrát denne	150 mg dvakrát denne
1. zníženie dávky	1,5 mg jedenkrát denne	100 mg dvakrát denne
2. zníženie dávky	1 mg jedenkrát denne	75 mg dvakrát denne
3. zníženie dávky (len kombinácia)	1 mg jedenkrát denne	50 mg dvakrát denne
Úprava dávky trametinibu pod 1 mg jedenkrát denne sa neodporúča, či sa už užíva v monoterapii, alebo v kombinácii s dabrafenibom. Úprava dávky dabrafenibu pod 50 mg dvakrát denne sa neodporúča, keď sa užíva v kombinácii s trametinibom.		
*Pokyny na dávkovanie pri liečbe dabrafenibom v monoterapii, pozri v SmPC dabrafenibu, časť Dávkovanie a spôsob podávania		

Tabuľka 2 Schéma úpravy dávky podľa stupňa akejkoľvek nežiaducej reakcie (okrem pyrexie)

Stupeň závažnosti (CTCAE)*	Odporúčaná úprava dávky trametinibu V monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom
1. stupeň alebo 2. stupeň (tolerovateľný)	Pokračujte v liečbe a pacienta sledujte tak, ako je to klinicky indikované.
2. stupeň (netolerovateľný) alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. - 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k prvému zníženiu dávky.
4. stupeň	Liečbu natrvalo ukončíte, alebo prerušte liečbu až do úpravy toxicity na 0. až 1. stupeň a pri obnovení liečby pristúpte k prvému zníženiu dávky.
* Intenzita klinických nežiaducich reakcií je odstupňovaná podľa Všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>)	

Keď budú nežiaduce reakcie pacienta efektívne zvládnuté, môže sa uvažovať o opätovnom zvýšení dávky, pričom sa dodržiavajú rovnaké dávkovacie kroky ako pri znižovaní dávky. Dávka trametinibu nemá prekročiť 2 mg jedenkrát denne.

Pyrexia

Ak je teplota pacienta ≥ 38 °C, je potrebné liečbu prerušiť (trametinib, ak sa používa ako monoterapia, a trametinib aj dabrafenib, ak sa používajú v kombinácii). V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie a podľa potreby sa majú liečiť v súlade s miestnymi postupmi (pozri časť 4.4). Trametinib alebo trametinib aj dabrafenib, ak sa používajú v kombinácii, sa majú znovu nasadiť, ak je pacient bez príznakov najmenej 24 hodín, buď (1) pri rovnakej dávke alebo (2) pri zníženej dávke o jeden stupeň, ak je pyrexia recidivujúca a/alebo bola sprevádzaná ďalšími závažnými príznakmi vrátane dehydratácie, hypotenzie alebo zlyhania obličiek.

Ak dôjde k výskytu toxicity súvisiacej s liečbou, keď sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, potom je potrebné pri oboch liečbach simultánne zníženie dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby. Výnimky, v prípade ktorých sú potrebné úpravy dávky len pre jednu liečbu z dvoch, sú podrobne popísané nižšie pre uveitídu, pozitívne nekožné malignity s mutáciami RAS (najmä v súvislosti s dabrafenibom), zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK), oklúziu žily sietnice (RVO), odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (RPED) a intersticiálnu chorobu pľúc (ILD)/pneumonitídu (najmä v súvislosti s trametinibom).

Výnimky úpravy dávky (kde je znížená dávka len pre jednu liečbu z dvoch) pri vybraných nežiaducich reakciách

Uveitída

V prípade uveitídy nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, pokiaľ je možné účinnou lokálnou liečbou kontrolovať očný zápal. Ak uveitída neodpovedá na lokálnu očnú liečbu, dabrafenib sa má vysadiť až do vyliečenia očného zápalu a potom sa má liečba dabrafenibom opäť začať prvou zníženou dávkou. Úprava dávky trametinibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom (pozri časť 4.4).

Pozitívne nekožné malignity s mutáciami RAS

Pred pokračovaním liečby dabrafenibom u pacientov s nekožnými malignitami, ktoré majú mutácie RAS, sa musia zvážiť prínosy a riziká. Úprava dávky trametinibu nie je potrebná, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (EFLK)/dysfunkcia ľavej komory

Podávanie trametinibu sa má prerušiť u pacientov, u ktorých dôjde k asymptomatickému, absolútnemu poklesu hodnoty EFLK o > 10 % v porovnaní s východiskovou hodnotou a ktorí majú hodnotu ejekčnej frakcie pod dolnou hranicou referenčného rozpätia (*lower limit of normal*, LLN) pracoviska (pozri časť 4.4). Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom. Ak sa hodnota EFLK upraví, liečba trametinibom sa môže znovu začať, ale musí sa pristúpiť k prvému zníženiu dávky pri starostlivom sledovaní pacienta (pozri časť 4.4).

Liečba trametinibom sa má natrvalo ukončiť u pacientov s dysfunkciou ľavej komory srdca 3. alebo 4. stupňa alebo pri klinicky významnom znížení hodnoty EFLK, ak sa neupraví do 4 týždňov (pozri časť 4.4).

Oklúzia žily sietnice (retinal vein occlusion, RVO) a odlúpenie pigmentového epitelu sietnice (retinal pigment epithelial detachment, RPED)

Ak pacienti ohlásia novo vzniknuté poruchy zraku akými sú znížené centrálné videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu liečby trametinibom, odporúča sa promptné oftalmologické vyšetrenie. U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje RVO, sa má liečba trametinibom, keď sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom, natrvalo ukončiť. Úprava dávky dabrafenibu nie je potrebná, ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom. Ak sa diagnostikuje RPED, treba sa riadiť schémou úpravy dávky trametinibu uvedenou v nasledujúcej tabuľke 3 (pozri časť 4.4).

Tabuľka 3 Odporúčané úpravy dávky trametinibu pri RPED

RPED 1. stupňa	Pokračujte v liečbe a vyšetrujte sietnicu každý mesiac až do úpravy jej stavu. Ak sa RPED zhorší, riad'te sa pokynmi uvedenými nižšie a liečbu trametinibom prerušte až na 3 týždne.
RPED 2. - 3. stupňa	Prerušte liečbu trametinibom až na 3 týždne.
RPED 2. - 3. stupňa, ktoré sa v priebehu 3 týždňov zmierni na 0. - 1. stupeň	Liečbu trametinibom znovu začnite nižšou dávkou (zníženou o 0,5 mg) alebo liečbu trametinibom ukončíte u pacientov užívajúcich trametinib v dávke 1 mg denne.
RPED 2. - 3. stupňa, ktoré sa v priebehu 3 týždňov nezmierni aspoň na 1. stupeň	Liečbu trametinibom natrvalo ukončíte.

Intersticiálna choroba pľúc (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitída

Liečba trametinibom sa musí dočasne prerušiť u pacientov so suspektnou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novo vzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokým nepodstúpia klinické vyšetrenia. Liečba trametinibom sa musí natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa diagnostikuje ILD alebo pneumonitída, ktoré súvisia s liečbou. V prípade ILD alebo pneumonitídy nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o trametinibe podávanom pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek; preto nie je možné určiť potenciálnu potrebu úpravy počiatočnej dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má trametinib používať obozretne, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Dostupné údaje z klinickej farmakologickej štúdie ukazujú obmedzený vplyv stredne ťažkej až ťažkej poruchy funkcie pečene na expozíciu trametinibu (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má trametinib používať obozretne, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom.

Pacienti nebelošského pôvodu

Bezpečnosť a účinnosť trametinibu u pacientov nebelošského pôvodu neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky.

U pacientov vo veku > 65 rokov môžu byť potrebné častejšie úpravy dávky (pozri tabuľku 1 a tabuľku 2 uvedené vyššie) (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tabliet trametinibu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Štúdie na juvenilných zvieratách preukázali nežiaduce účinky trametinibu, ktoré neboli pozorované u dospelých zvierat (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Trametinib sa má užívať perorálne a zapíť plným pohárom vody. Tablety trametinibu sa nemajú žuť, ani drviť a majú sa užívať bez jedla, aspoň 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle.

Odporúča sa užívať dávku trametinibu každý deň v približne rovnakom čase. Keď sa trametinib a dabrafenib užívajú v kombinácii, dávka trametinibu jedenkrát denne sa má užívať každý deň v rovnakom čase buď s rannou, alebo s večernou dávkou dabrafenibu.

Ak bude pacient po užití trametinibu vracať, nemá dávku znovu užiť a má užiť až ďalšiu plánovanú dávku.

Ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom, informácie o spôsobe podávania pozri v SmPC dabrafenibu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, pred začatím liečby je potrebné pozrieť si SmPC dabrafenibu. Ďalšie informácie o upozorneniach a opatreniach súvisiacich s liečbou dabrafenibom pozri v SmPC dabrafenibu.

Testovanie na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF

Účinnosť a bezpečnosť trametinibu sa nehodnotili u pacientov, ktorých melanóm mal testom preukázanú negatívnosť na mutáciu V600 génu BRAF.

Trametinib v monoterapii v porovnaní s inhibítormi BRAF

Trametinib v monoterapii nebol porovnaný s inhibítorom BRAF v klinickej štúdii s pacientmi s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom pozitívnym na mutáciu V600 génu BRAF. Na základe porovnaní naprieč štúdiami sa zdá, že údaje o celkovom prežívaní a o prežívaní bez príznakov progresie ochorenia ukazujú podobnú účinnosť medzi trametinibom a inhibítormi BRAF; výskyt celkovej odpovede na liečbu bol však nižší u pacientov liečených trametinibom ako výskyt celkovej odpovede na liečbu hlásený u pacientov liečených inhibítormi BRAF.

Trametinib v kombinácii s dabrafenibom u pacientov s melanómom, u ktorých došlo k progresii počas liečby inhibítorom BRAF

K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov užívajúcich kombináciu trametinibu s dabrafenibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF. Tieto údaje ukazujú, že účinnosť kombinácie bude u týchto pacientov nižšia (pozri časť 5.1). Preto sa pred liečbou kombináciou majú zvážiť ďalšie možnosti liečby populácie liečenej predtým inhibítorom BRAF. Poradie liečby, ktorá nasledovala po progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF, nebolo stanovené.

Nové malignity

Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, môžu sa vyskytnúť nové malignity, kožné a nekožné.

Kožné malignity

Skvamocelulárny karcinóm kože (cuSCC)

U pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené prípady cuSCC (vrátane keratoakantómu). Prípady cuSCC sa môžu riešiť excíziou a nevyžadujú si úpravu liečby. Pozri SmPC dabrafenibu (časť 4.4).

Nový primárny melanóm

U pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené nové primárne melanómy. Prípady nových primárnych melanómov sa môžu riešiť excíziou a nevyžadujú si úpravu liečby. Pozri SmPC dabrafenibu (časť 4.4).

Nekožné malignity

Na základe svojho mechanizmu účinku dabrafenib môže zvýšiť riziko nekožných malignít, keď sú prítomné mutácie RAS. Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, pozri SmPC dabrafenibu (časť 4.4). V prípade pozitívnych malignít s mutáciami RAS nie je potrebná žiadna úprava dávky trametinibu, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

Krvácanie

U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom sa vyskytli krvácaivé príhody vrátane závažných krvácaivých príhod a fatálnych krvácaní (pozri časť 4.8). Možnosť vzniku týchto príhod u pacientov s nízkym počtom krvných doštičiek (< 75 000) nebola stanovená, keďže takíto pacienti boli z klinických skúšaní vylúčení. Riziko krvácania môže byť zvýšené pri súbežnom použití antitrombocytarnej alebo antikoagulačnej liečby. Ak sa vyskytne krvácanie, pacienti sa majú liečiť tak, ako je to klinicky indikované.

Zníženie EFLK/dysfunkcia ľavej komory

Hlásilo sa, že trametinib znižuje EFLK, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach bol medián času do prvého prejavu sa dysfunkcie ľavej komory, srdcového zlyhávania alebo do poklesu hodnoty EFLK medzi 2 a 5 mesiacmi.

U pacientov s poruchou funkcie ľavej komory sa má trametinib používať obozretne. Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s dysfunkciou ľavej komory, so srdcovým zlyhávaním triedy II, III alebo IV podľa New York Heart Association, s akútnym koronárnym syndrómom v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov, s klinicky významnými nekontrolovanými arytmiami a s nekontrolovanou hypertenziou; bezpečnosť použitia v tejto populácii je preto neznáma. EFLK sa má vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby trametinibom, jeden mesiac po začatí liečby a potom približne v 3-mesačných intervaloch počas liečby (pozri časť 4.2, údaje týkajúce sa úpravy dávky).

U pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom boli príležitostné hlásenia akútnej závažnej dysfunkcie ľavej komory spôsobenej myokarditídou. Úplné zotavenie bolo pozorované po ukončení liečby. Lekári by mali dávať pozor na možnosť myokarditídy u pacientov, u ktorých vzniknú alebo sa zhoršia kardiálne prejavy alebo symptómy.

Pyrexia

V klinických skúšaníach s trametinibom v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená horúčka (pozri časť 4.8). Incidencia a závažnosť pyrexie sa zvyšuje kombinovanou liečbou (pozri SmPC dabrafenibu, časť 4.4). U pacientov užívajúcich trametinib v kombinácii s dabrafenibom môže byť pyrexia sprevádzaná silnou zimnicou, dehydratáciou a hypotenziou, ktorá v niektorých prípadoch môže viesť k akútnej renálnej insuficiencii.

Liečba (trametinib, ak sa používa ako monoterapia a trametinib aj dabrafenib, ak sa používajú v kombinácii) sa má prerušiť, ak je teplota pacienta $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (pozri časť 5.1). V prípade recidívy možno liečbu prerušiť aj pri prvom príznaku pyrexie. Je potrebné zahájiť liečbu antipyretikami, ako je ibuprofén alebo acetaminofén/paracetamol. O použití perorálnych kortikosteroidov sa má uvažovať v prípadoch, keď sú antipyretiká nedostatočné. U pacientov sa majú sledovať prejavy a príznaky infekcie. Liečbu je možné znovu zahájiť, akonáhle horúčka ustúpi. Ak je horúčka spojená s inými závažnými prejavmi alebo príznakmi, liečba sa má znovu zahájiť zníženou dávkou, hneď ako horúčka ustúpi, a ak je to klinicky vhodné (pozri časť 4.2).

Hypertenzia

U pacientov s už existujúcou hypertenziou alebo bez nej boli v súvislosti s liečbou trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom hlásené vzostupy krvného tlaku (pozri časť 4.8). Krvný tlak sa má odmerať pred začiatkom liečby trametinibom a kontrolovať počas liečby trametinibom, pričom hypertenzia sa má udržiavať pod kontrolou náležitou štandardnou liečbou.

Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída

V skúšaní fázy III vznikla u 2,4 % (5/211) pacientov liečených trametinibom v monoterapii ILD alebo pneumonitída; u všetkých piatich pacientov bola potrebná hospitalizácia. Medián času do prvého prejavu sa ILD alebo pneumonitída bol 160 dní (rozmedzie: 60 až 172 dní). V štúdiách MEK115306 a MEK116513 sa u < 1 % (2/209) a 1 % (4/350) pacientov, v uvedenom poradí, liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom objavila pneumonitída alebo ILD (pozri časť 4.8).

Liečba trametinibom sa má dočasne prerušiť u pacientov so suspektnou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novo vzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokým nepodstúpia klinické vyšetrenia. Liečba trametinibom sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa diagnostikuje ILD alebo pneumonitída, ktoré súvisia s liečbou (pozri časť 4.2). Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, potom môže liečba dabrafenibom pokračovať v rovnakej dávke.

Porucha zraku

Pri liečbe trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom sa môžu vyskytnúť ochorenia súvisiace s poruchou zraku vrátane RPED a RVO. V klinických skúšaníach s trametinibom boli hlásené príznaky akými sú rozmazané videnie, znížená zraková ostrosť a iné zrakové fenomény (pozri časť 4.8). V klinických skúšaníach boli tiež hlásené uveitída a iridocyklitída u pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom.

U pacientov s RVO v anamnéze sa trametinib neodporúča. Bezpečnosť trametinibu u osôb s predispozičnými faktormi vzniku RVO, vrátane nekontrolovaného glaukómu alebo očnej hypertenzie, nekontrolovanej hypertenzie, nekontrolovaného diabetes mellitus alebo syndrómu hyperviskozity alebo syndrómu hyperkoagulability v anamnéze, nebola stanovená.

Ak pacienti ohlásia novo vzniknuté poruchy zraku akými sú znížené centrálné videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu liečby trametinibom, odporúča sa promptné oftalmologické vyšetrenie. Ak sa diagnostikuje RPED, je potrebné sa riadiť schémou úpravy dávky uvedenou v tabuľke 3 (pozri časť 4.2); ak je diagnostikovaná uveitída, pozri SmPC dabrafenibu, časť 4.4. U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje RVO, sa má liečba trametinibom natrvalo ukončiť. Po diagnostikovaní RVO alebo RPED nie je potrebná žiadna úprava dávky dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s trametinibom. Po diagnostikovaní uveitídy nie je potrebná žiadna úprava dávky trametinibu, ak sa užíva v kombinácii s dabrafenibom.

Vyrážka

Vyrážka sa pozorovala približne u 60 % pacientov liečených trametinibom v monoterapii a u 24 % pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom (pozri časť 4.8). Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti a nevyžadovala prerušenie podávania dávky alebo zníženie dávky.

Rabdomyolýza

U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená rabdomyolýza (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch pacienti mohli pokračovať v užívaní trametinibu. V závažnejších prípadoch bola potrebná hospitalizácia, prerušenie alebo trvalé ukončenie liečby trametinibom alebo kombináciou trametinibu a dabrafenibu. Prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy vyžadujú vhodné klinické vyšetrenie a liečbu, ak je indikovaná.

Zlyhanie obličiek

V klinických skúšaní sa zistilo zlyhanie obličiek u pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom. Pozri SmPC dabrafenibu (časť 4.4).

Pankreatitída

V klinických skúšaní bola hlásená pankreatitída u pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom. Pozri SmPC dabrafenibu (časť 4.4).

Hepatálne udalosti

V klinických skúšaní s trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené hepatálne nežiaduce reakcie (pozri časť 4.8). U pacientov podstupujúcich liečbu trametinibom v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom sa odporúča kontrolovať funkciu pečene každé štyri týždne počas 6 mesiacov po začatí liečby trametinibom. V kontrolovaní funkcie pečene sa potom môže pokračovať tak, ako je to klinicky indikované.

Porucha funkcie pečene

Keďže metabolizmus a biliárna exkrécia sú hlavné cesty eliminácie trametinibu, pacientom so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene sa má trametinib podávať obozretne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Hĺbková žilová trombóza (DVT, deep vein thrombosis)/pľúcna embólia (PE, pulmonary embolism)

Pľúcna embólia alebo hĺbková žilová trombóza sa môže vyskytnúť, ak sa trametinib užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom. Ak sa u pacientov objavia príznaky pľúcnej embólie alebo hĺbkovej žilovej trombózy, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuch ruky alebo nohy, okamžite majú vyhľadať lekársku pomoc. V prípade život ohrozujúcej pľúcnej embólie natrvalo ukončíte liečbu trametinibom a dabrafenibom.

Závažné kožné nežiaduce účinky

Počas liečby kombinovanou terapiou dabrafenibom / trametinibom boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. Pred zahájením liečby majú byť pacienti informovaní o prejavoch a príznakoch a starostlivo sledovaní na kožné reakcie. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce závažné kožné nežiaduce účinky, dabrafenib a trametinib sa majú vysadiť.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená kolitída a gastrointestinálne perforácie, vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Liečba trametinibom v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom sa má u pacientov s rizikovými faktormi pre gastrointestinálnu perforáciu, vrátane anamnézy divertikulitídy, metastáz do gastrointestinálneho traktu a súčasného užívania liekov so známym rizikom gastrointestinálnej perforácie používať s opatrnosťou.

Sarkoidóza

Prípady sarkoidózy boli hlásené u pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom a väčšinou sa týkali kože, pľúc, očí a lymfatických uzlín. Vo väčšine prípadov sa v liečbe s trametinibom a dabrafenibom pokračovalo. V prípade diagnózy sarkoidózy, je potrebné zvážiť príslušnú liečbu. Je dôležité, aby sarkoidóza nebola nesprávne posúdená ako progresia ochorenia.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza

V praxi po uvedení lieku na trh bola pozorovaná hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH) u pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom. Pri podávaní trametinibu v kombinácii s dabrafenibom treba postupovať opatrne. Ak sa HLH potvrdí, podávanie trametinibu a dabrafenibu sa má ukončiť a má sa začať liečba HLH.

Syndróm z rozpadu nádoru (*tumor lysis syndrome*, TLS)

S používaním trametinibu v kombinácii s dabrafenibom sa spája výskyt TLS, ktorý môže byť fatálny (pozri časť 4.8). Medzi rizikové faktory TLS patrí vysoká nádorová záťaž, už existujúca chronická renálna insuficiencia, oligúria, dehydratácia, hypotenzia a acidúria. Pacienti s rizikovými faktormi pre TLS majú byť pozorne sledovaní a má sa zvážiť profylaktická hydratácia. TLS sa má okamžite, ako je klinicky indikovaný, liečiť.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na trametinib

Keďže trametinib sa metabolizuje predovšetkým deacetyláciou sprostredkovanou hydrolytickými enzýmami (napr. karboxylesterázy), jeho farmakokinetika pravdepodobne nebude ovplyvnená inými látkami prostredníctvom metabolických interakcií (pozri časť 5.2). Liekové interakcie sprostredkované týmito hydrolytickými enzýmami nemožno vylúčiť a mohli by ovplyvniť expozíciu trametinibu.

In vitro je trametinib substrátom pre efluxný transportér P-gp. Keďže pri podávaní trametinibu spolu s liekmi, ktoré sú silnými inhibítormi P-gp (napr. verapamil, cyklosporín, ritonavír, chinidín, itraconazol), nemožno vylúčiť zvýšenie hladín trametinibu spôsobené silnou inhibíciou hepatálneho P-gp, odporúča sa opatrnosť.

Účinok trametinibu na iné lieky

Na základe údajov získaných *in vitro* a *in vivo* je nepravdepodobné, že by trametinib významne ovplyvnil farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom interakcie s enzýmami CYP alebo transportérmi (pozri časť 5.2). Trametinib môže spôsobiť dočasnú inhibíciu substrátov pre BCRP (napr. pitavastatínu) v čreve, ktorú je možné minimalizovať časovým rozvrhnutím podávania (s 2-hodinovým časovým odstupom) týchto látok a trametinibu.

Na základe klinických údajov sa pri súbežnom podávaní s trametinibom v monoterapii neočakáva strata účinnosti hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 5.2).

Kombinácia s dabrafenibom

Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, interakcie pozri v SmPC dabrafenibu, časti 4.4 a 4.5.

Vplyv jedla na trametinib

Pacienti majú užívať trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle kvôli vplyvu jedla na absorpciu trametinibu (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Ženám vo fertilnom veku je nutné odporučiť, aby používali účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby trametinibom a 16 týždňov po ukončení liečby.

Používanie s dabrafenibom môže spôsobiť, že hormonálna antikoncepcia bude menej účinná, a preto sa má používať alternatívny spôsob antikoncepcie, ako je bariérová metóda, ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom. Ďalšie informácie pozri v SmPC dabrafenibu.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie trametinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Trametinib sa nemá podávať gravidným ženám. Ak sa trametinib používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania trametinibu, je potrebné informovať pacientku o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trametinib vylučuje do ľudského mlieka. Keďže veľa liekov sa vylučuje do ľudského mlieka, riziko pre dojčené dieťa nie je možné vylúčiť. Trametinib sa nemá podávať dojčiacim matkám. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu trametinibom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve trametinibu v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom na fertilitu ľudí. Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility na zvieratách, ale pozorovali sa nežiaduce účinky na reprodukčné orgány samíc (pozri časť 5.3). Trametinib môže narušiť fertilitu ľudí.

Muži, ktorí užívajú trametinib v kombinácii s dabrafenibom

Účinky na spermatogézu boli pozorované na zvieratách, ktorým sa podával dabrafenib. Pacienti mužského pohlavia užívajúci trametinib v kombinácii s dabrafenibom majú byť informovaní o potenciálnom riziku poškodenia spermatogézy, ktoré môže byť nezvratné. Ďalšie informácie pozri SmPC dabrafenibu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Trametinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické a kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií. Pacientov treba upozorniť na možnosť vzniku únavy, závratov a problémov so zrakom, ktoré môžu tieto činnosti ovplyvniť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť trametinibu v monoterapii sa hodnotila v integrovanej populácii pre analýzu bezpečnosti pozostávajúcej z 329 pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF liečených trametinibom v dávke 2 mg jedenkrát denne v štúdiách MEK114267, MEK113583 a MEK111054. Z týchto pacientov bolo 211 liečených trametinibom na melanóm s mutáciou V600 génu BRAF v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy III MEK114267 (METRIC) (pozri časť 5.1). Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 20\%$) pri trametinibe boli vyrážka, hnačka, únava, periférny edém, nauzea a akneiformná dermatitída.

Bezpečnosť trametinibu v kombinácii s dabrafenibom sa hodnotila z integrovaných údajov o bezpečnosti z populácie 1 076 pacientov s mutáciou V600 génu BRAF, s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom, s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF po kompletnej resekcii (adjuvantná liečba) a s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc liečených 2 mg trametinibu raz denne a 150 mg dabrafenibu dvakrát denne. Z týchto pacientov bolo 559 liečených uvedenou kombináciou na melanóm s mutáciou V600 génu BRAF v dvoch randomizovaných štúdiách fázy III, MEK115306 (COMBI-d) a MEK116513 (COMBI-v), 435 liečených uvedenou kombináciou v adjuvantnej liečbe na melanóm v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF po kompletnej resekcii v randomizovanej štúdii fázy III BR115532 (COMBI-AD) a 82 liečených uvedenou kombináciou na nemalobunkový karcinóm pľúc s mutáciou V600 génu BRAF v multikohortnej, nerandomizovanej štúdii fázy II BR113928 (pozri časť 5.1).

Najčastejšie nežiaduce reakcie (incidencia $\geq 20\%$) pri trametinibe v kombinácii s dabrafenibom boli: pyrexia, únava, nauzea, triaška, bolesť hlavy, hnačka, vracanie, artralgia, a vyrážka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie súvisiace s trametinibom zaznamenané v rámci klinických štúdií a dohľadu po uvedení na trh sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách pre trametinib v monoterapii (tabuľka 4) a trametinib v kombinácii s dabrafenibom (tabuľka 5).

Nežiaduce reakcie sú ďalej uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledujúca konvencia:

Veľmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté	$\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$
Zriedkavé	$\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$
Veľmi zriedkavé	$< 1/10\,000$
Neznáme	(z dostupných údajov)

Kategórie boli priradené na základe absolútnych frekvencií uvedených v údajoch získaných v klinických skúšaníach. V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie pre trametinib v monoterapii

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté	Folikulitída
		Paronychia
		Celulitída
		Pustulózná vyrážka
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia
Poruchy imunitného systému	Časté	Precitlivosť ^a
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Dehydratácia
Poruchy nervového systému	Časté	Periférna neuropatia (vrátane senzorickej a motorickej neuropatie)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
		Periorbitálny edém
		Porucha zraku
	Menej časté	Chorioretinopatia
		Opuch papily
		Odlúpenie sietnice
		Oklúzia žily sietnice
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Dysfunkcia ľavej komory
		Znížená ejekčná frakcia
		Bradykardia
	Menej časté	Srdcové zlyhanie
	Neznáme	Atrioventrikulárna blokáda ^b
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
		Krvácanie ^c
	Časté	Lymfedém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ
		Dyspnoe
	Časté	Pneumonitída
	Menej časté	Intersticiálna choroba pľúc
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
		Nauzea
		Vracanie
		Zápcha
		Bolesť brucha
		Suchosť v ústach
	Časté	Stomatitída
	Menej časté	Gastrointestinálna perforácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Kolitída
		Vyrážka
		Akneiformná dermatitída
		Suchosť kože
		Pruritus
	Časté	Alopécia
		Erytém
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie
		Trhliny kože
		Popraskaná koža

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Rabdomyolýza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
		Periférny edém
		Pyrexia
	Časté	Edém tváre
		Zápal slizníc
		Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
	Časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy
		Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi
		Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

^a Môže sa prejavovať príznakmi akými sú horúčka, vyrážka, zvýšené hodnoty hepatálnych transamináz a poruchami zraku.

^b Vrátane úplnej atrioventrikulárnej blokády.

^c Udalosti zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na: epistaxu, hematochéziu, krvácanie z ďasien, hematúriu a rektálne, hemoroidálne, gastrické, vaginálne, spojovkové, intrakraniálne a pozákrkové krvácanie.

Tabuľka 5 Nežiaduce reakcie pre trametinib v kombinácii s dabrafenibom

Trieda orgánových systémov	Frekvencia (všetky stupne závažnosti)	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída
	Časté	Infekcie močových ciest
		Celulitída
		Folikulitída
		Paronychia
		Pustulárna vyrážka
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Skvamocelulárny karcinóm kože ^a
	Menej časté	Papilóm ^b
		Seboroická keratóza
		Nový primárny melanóm ^c
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Fibroepitelový polyp (kožné výrastky)
		Neutropénia
		Anémia
		Trombocytopénia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Leukopénia
		Precitlivenosť ^d
	Zriedkavé	Sarkoidóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hemofagocytová lymfohistiocytóza
		Znížená chuť do jedla
	Časté	Dehydratácia
		Hyponatriémia
		Hypofosfatémia
		Hyperglykémia
Poruchy nervového systému	Neznáme	Syndróm z rozpadu nádoru (TLS)
	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závraty
		Periférna neuropatia (vrátane senzorickej a motorickej neuropatie)

Poruchy oka	Časté	Rozmazané videnie
		Poruchy videnia
		Uveitída
	Menej časté	Chorioretinopatia
		Odlúpenie sietnice
		Periorbitálny edém
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Zníženie ejekčnej frakcie
	Menej časté	Atrioventrikulárna blokáda ^e
		Bradykardia
	Neznáme	Myokarditída
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypertenzia
		Krvácanie ^f
	Časté	Hypotenzia
		Lymfedém
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ
	Časté	Dyspnoe
	Menej časté	Pneumonitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Bolesť brucha ^g
		Zápcha
		Hnačka
		Nauzea
		Vracanie
	Časté	Suchosť v ústach
		Stomatitída
	Menej časté	Pankreatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Kolitída
		Zriedkavé
		Gastrointestinálna perforácia
		Suchosť kože
	Časté	Pruritus
		Vyrážka
		Erytém ^h
		Akneiformná dermatitída
		Aktinická keratóza
		Nočné potenie
		Hyperkeratóza
		Alopécia
		Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie
		Kožná lézia
		Hyperhidróza
		Panikulitída
		Kožné fisúry
		Fotosenzitivita
	Menej časté	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm
		Reakcie na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi
		Generalizovaná exfoliatívna dermatitída

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia
		Myalgia
		Bolesť v končatine
		Svalové kŕče ⁱ
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zlyhanie obličiek
		Nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
		Triaška
		Asténia
		Periférny edém
		Pyrexia
		Ochorenie podobné chrípke
	Časté	Zápal slizníc
		Edém tváre
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy
		Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy
		Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi
	Časté	Zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy
		Zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi

Bezpečnostný profil v MEK116513 je vo všeobecnosti podobný profilu v MEK115306 s nasledujúcimi výnimkami: 1) Nasledujúce nežiaduce reakcie majú vyššiu kategóriu frekvencie v porovnaní s MEK115306: svalový kŕč (veľmi časté); zlyhanie obličiek a lymfedém (časté); akútne zlyhanie obličiek (menej časté); 2) Nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytli v MEK116513, ale nie v MEK115306: srdcové zlyhanie, dysfunkcia ľavej komory, intersticiálna choroba pľúc (menej časté); 3) Nasledujúce nežiaduce reakcie sa vyskytli v MEK116513 a BRF115532, ale nie v MEK115306 a BRF113928: rabdomyolýza (menej časté).

^a Skvamocelulárny karcinóm kože (cuSCC): SCC, SCC kože, SCC *in situ* (Bowenova choroba) a keratoakantóm

^b Papilóm, kožný papilóm

^c Maligný melanóm, metastatický maligný melanóm a povrchovo sa šíriaci melanóm v III. štádiu

^d Vráťane precitlivenosti na liek

^e Vráťane úplnej atrioventrikulárnej blokády

^f Krvácanie z rôznych miest vrátane intrakraniálneho krvácania a fatálneho krvácania

^g Bolesť v hornej a dolnej časti brucha

^h Erytém, generalizovaný erytém

ⁱ Svalové kŕče, muskuloskeletálna stuhnutosť

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nové malignity

Ak sa trametinib užíva v kombinácii s dabrafenibom, môžu sa vyskytnúť nové malignity, kožné a nekožné. Pozri SmPC dabrafenibu.

Krvácanie

U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom sa vyskytli krvácavé príhody vrátane závažných krvácajúcich príhod a fatálnych krvácaní. Väčšina krvácajúcich príhod bola mierna. Fatálne intrakraniálne krvácania sa vyskytli v integrovaných údajoch o bezpečnosti v populácii liečenej kombináciou trametinibu s dabrafenibom u < 1 % (8/1 076) pacientov. Medián časového intervalu do prvého výskytu krvácajúcich príhod pri kombinácii trametinibu a dabrafenibu bol 94 dní v štúdiách fázy III s melanómom a 75 dní v štúdi s NSCLC u pacientov, ktorí boli predtým liečení protinádorovou liečbou.

Riziko krvácania môže byť zvýšené pri súbežnom použití antitrombocytarnej alebo antikoagulačnej liečby. Ak sa vyskytne krvácanie, pacienti sa majú liečiť tak, ako je to klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Zníženie EFLK/dysfunkcia ľavej komory

Hlásilo sa, že trametinib znižuje EFLK, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom. V klinických skúšaniach bol medián času do prvého prejavu sa dysfunkcie ľavej komory, srdcového zlyhávania alebo do poklesu hodnoty EFLK medzi 2 až 5 mesiacmi. Z integrovaných údajov o bezpečnosti v populácii liečenej trametinibom v kombinácii s dabrafenibom bolo hlásené zníženie EFLK u 6 % (65/1 076) pacientov. Väčšina prípadov bola asymptomatická a reverzibilná. Pacienti s EFLK menšou ako inštitucionálna dolná hranica referenčného rozpätia neboli zaradení do klinických skúšaní s trametinibom. U pacientov s ochoreniami, ktoré by mohli poškodiť funkciu ľavej komory, sa má trametinib používať obozretne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pyrexia

V klinických skúšaniach s trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená pyrexia; incidencia a závažnosť pyrexie sa však zvyšuje kombinovanou liečbou. Pozri SmPC dabrafenibu, časti 4.4 a 4.8.

Hepatálne udalosti

V klinických skúšaniach s trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené hepatálne nežiaduce reakcie. Najčastejšími udalosťami z hepatálnych nežiaducich reakcií boli zvýšené hladiny ALT a AST a väčšina z nich bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti. Pri liečbe trametinibom v monoterapii sa viac ako 90 % týchto hepatálnych udalostí vyskytlo v priebehu prvých 6 mesiacov liečby. V klinických skúšaniach boli hepatálne udalosti zistené pri kontrolovaní funkcie pečene každé štyri týždne. U pacientov podstupujúcich liečbu trametinibom v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom sa odporúča kontrolovať funkciu pečene každé štyri týždne počas 6 mesiacov. V kontrolovaní funkcie pečene sa potom môže pokračovať tak, ako je to klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Hypertenzia

U pacientov s už existujúcou hypertenziou alebo bez nej boli v súvislosti s liečbou trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom hlásené vzostupy krvného tlaku. Krvný tlak sa má odmerať pred začiatkom liečby trametinibom a kontrolovať počas liečby trametinibom, pričom hypertenzia sa má udržiavať pod kontrolou náležitou štandardnou liečbou (pozri časť 4.4).

Intersticiálna choroba pľúc (ILD)/pneumonitída

U pacientov liečených trametinibom alebo kombináciou s dabrafenibom môže vzniknúť ILD alebo pneumonitída. Liečba trametinibom sa má dočasne prerušiť u pacientov so suspektnou ILD alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novo vzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty, až pokiaľ nepodstúpia klinické vyšetrenia. U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje ILD alebo pneumonitída, ktoré súvisia s liečbou, sa má liečba trametinibom natrvalo ukončiť (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha zraku

Pri liečbe trametinibom sa pozorovali ochorenia súvisiace s poruchou zraku vrátane RPED a RVO. V klinických skúšaniach s trametinibom boli hlásené príznaky akými sú rozmazané videnie, znížená zraková ostrosť a iné poruchy zraku (pozri časti 4.2 a 4.4).

Vyrážka

Vyrážka sa pozorovala približne u 60 % pacientov, ak sa trametinib užíval v monoterapii a približne u 24 % pacientov z integrovaných údajov o bezpečnosti v populácii liečenej kombináciou trametinibu a dabrafenibu. Väčšina týchto prípadov bola 1. alebo 2. stupňa závažnosti a nevyžadovala prerušenie podávania dávky alebo zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Rabdomyolýza

U pacientov užívajúcich samotný trametinib alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená rabdomyolýza. Prejavy alebo príznaky rabdomyolýzy vyžadujú vhodné klinické vyšetrenie a liečbu, ak je indikovaná (pozri časť 4.4).

Pankreatitída

Pankreatitída bola hlásená pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom. Pozri SmPC dabrafenibu.

Zlyhanie obličiek

Zlyhanie obličiek bolo hlásené pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom. Pozri SmPC dabrafenibu.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

V štúdií fázy III s trametinibom u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom (n = 211) bolo 49 pacientov (23 %) vo veku ≥ 65 rokov a 9 pacientov (4 %) bolo vo veku ≥ 75 rokov. Percento osôb, u ktorých sa vyskytli nežiaduce reakcie (*adverse reactions*, AR) a závažné nežiaduce reakcie (*serious adverse reactions*, SAR), bolo u osôb vo veku < 65 rokov a u osôb vo veku ≥ 65 rokov podobné. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov boli v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov náchylnejší na AR, ktoré viedli k trvalému ukončeniu podávania lieku, k zníženiu dávky alebo k prerušeniu podávania dávky.

Z integrovaných údajov o bezpečnosti v populácii liečenej trametinibom v kombinácii s dabrafenibom (n = 1 076) bolo 265 pacientov (25 %) vo veku ≥ 65 rokov, 62 pacientov (6 %) vo veku ≥ 75 rokov. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytli AR, bol u pacientov vo veku < 65 rokov a u pacientov vo veku ≥ 65 rokov podobný vo všetkých štúdiách. Pacienti vo veku ≥ 65 rokov boli v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov náchylnejší na SAR a AR, ktoré viedli k trvalému ukončeniu podávania lieku, k zníženiu dávky alebo k prerušeniu podávania dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má trametinib používať obozretne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2). U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má trametinib používať obozretne (pozri časti 4.2 a 4.4).

Trametinib v kombinácii s dabrafenibom u pacientov s metastázami v mozgu

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie trametinibu a dabrafenibu sa hodnotila v multikohortnej, otvorenej štúdii fázy II u pacientov s mutáciou V600 génu BRAF s metastázami v mozgu. Bezpečnostný profil pozorovaný u týchto pacientov sa javí byť konzistentný s integrovaným bezpečnostným profilom tejto kombinácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach s trametinibom v monoterapii bol hlásený jeden prípad náhodného predávkovania; jednorazovou 4 mg dávkou. Po tomto prípade predávkovania trametinibom neboli hlásené žiadne AE. V klinických skúšaníach s kombináciou trametinibu a dabrafenibu 11 pacientov hlásilo predávkovanie trametinibom (4 mg); neboli hlásené žiadne SAE. Neexistuje špecifická liečba predávkovania. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkináz, inhibítory mitogénom aktivovanej proteínkinázy (MEK), ATC kód: L01EE01

Mechanizmus účinku

Trametinib je reverzibilný, vysoko selektívny, alosterický inhibítor aktivácie mitogénom aktivovanej kinázy 1 regulovanej extracelulárnym signálom (MEK1) a MEK2 a kinázovej aktivity. MEK proteíny sú súčasťou dráhy kinázy regulovanej extracelulárnym signálom (ERK). Pri melanóme a iných karcinómoch je táto dráha často aktivovaná zmutovanými formami génu BRAF, ktorý aktivuje MEK. Trametinib inhibuje aktiváciu MEK génom BRAF a inhibuje kinázovú aktivitu MEK. Trametinib inhibuje rast buniek v melanómových bunkových líníách s mutáciou V600 génu BRAF a vykazuje protinádorové účinky u zvieracích modelov melanómu s mutáciou V600 génu BRAF.

Kombinácia s dabrafenibom

Dabrafenib je inhibítor kináz RAF. Onkogénne mutácie v géne BRAF vedú ku konštitutívnej aktivácii RAS/RAF/MEK/ERK dráhy. Tak trametinib a dabrafenib inhibujú dve kinázy v tejto dráhe, MEK a RAF, a preto kombinácia poskytuje súbežnú inhibíciu dráhy. Kombinácia trametinibu s dabrafenibom preukázala protinádorovú účinnosť v melanómových bunkových líníách pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF *in vitro* a oddaľuje vznik rezistencie *in vivo* v melanómových xenograftoch pozitívnych na mutáciu V600 génu BRAF.

Určenie stavu mutácie BRAF

Pred začatím užívania trametinibu alebo kombinácie s dabrafenibom sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť nádor s pozitívitou mutácie V600 génu BRAF.

V klinických skúšaní bolo vykonané centrálné testovanie na prítomnosť mutácie V600 génu BRAF pomocou testu mutácií v géne BRAF vykonanom na poslednej vzorke nádoru, ktorá bola k dispozícii. Primárny nádor alebo nádor z metastatického ložiska bol testovaný pomocou validovaného testu polymerázovej reťazovej reakcie (*polymerase chain reaction*, PCR) vyvinutom spoločnosťou Response Genetics Inc. Tento test bol špecificky vyvinutý na to, aby rozlišoval mutácie V600E a V600K. Iba pacienti s nádormi pozitívnymi na mutáciu V600E alebo V600K génu BRAF boli vhodní pre účasť na štúdií.

Následne boli vzorky od všetkých pacientov opakovane testované pomocou validovaného testu bioMerieux (bMx) THxID BRAF, ktorý má označenie CE. Test bMx THxID BRAF je alelovo-špecifická PCR vykonaná na DNA extrahovanej z nádorového tkaniva FFPE (*formalin-fixed paraffin-embedded*, t.j. fixovaného formalínom a zaliateho v parafrínových blokoch). Tento test bol vyvinutý tak, aby s vysokou senzitivitou (citlivosťou) detegoval mutácie V600E a V600K génu BRAF (až do 5 % sekvencie V600E a V600K na pozadí sekvencie divokého typu s použitím DNA extrahovanej z tkaniva FFPE). Predklinické a klinické skúšania s retrospektívnymi analýzami obojsmerného sekvenovania podľa Sangera preukázali, že tento test s nižšou senzitivitou deteguje aj menej častú mutáciu V600D a mutáciu V600E/K601E génu BRAF. Na základe vzoriek z predklinických a klinických skúšaní (n = 876), ktoré boli podľa testu THxID BRAF pozitívne na mutáciu a následne boli sekvenované s použitím referenčnej metódy, sa určilo, že špecificita (výlučnosť) testu bola 94 %.

Farmakodynamické účinky

Trametinib znížil hladiny fosforylácie ERK v nádorových bunkových líniiach melanómu s mutáciou génu BRAF a v xenograftových modeloch melanómu.

U pacientov s melanómom pozitívnym na mutáciu génu BRAF a génu NRAS viedlo podávanie trametinibu k dávkovo závislým zmenám nádorových biomarkerov vrátane inhibície fosforylácie ERK, inhibície Ki67 (marker bunkovej proliferácie) a zvýšenia p27 (marker apoptózy). Priemerné koncentrácie trametinibu pozorované po opakovanom podávaní dávky 2 mg jedenkrát denne prekračujú predklinickú cieľovú koncentráciu počas 24-hodinového dávkovacieho intervalu, a teda poskytujú pretrvávajúcu inhibíciu dráhy MEK.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neresekovateľný alebo metastatický melanóm

V klinických skúšaní sa sledovali len pacienti s melanómom kože. U pacientov s melanómom oka alebo so slizničným melanómom sa účinnosť nehodnotila.

• Trametinib v kombinácii s dabrafenibom

Pacienti bez predchádzajúcej liečby

Účinnosť a bezpečnosť odporúčanej dávky trametinibu (2 mg jedenkrát denne) v kombinácii s dabrafenibom (150 mg dvakrát denne) v liečbe dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF bola sledovaná v dvoch štúdiách fázy III a jednej podpornej štúdií fázy I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

Štúdia MEK115306 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III porovnávajúca kombináciu dabrafenibu a trametinibu s dabrafenibom a placebom v prvej línii liečby u osôb s neresekovateľným (v štádiu IIIC) alebo metastatickým (v štádiu IV) kožným melanómom s pozitívou mutáciou V600E/K génu BRAF. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (PFS, progression free survival), s kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom celkového prežívania (OS, overall survival). Osoby boli rozdelené podľa hladín laktátdehydrogenázy (LDH) (> horná hranica referenčného rozpätia (ULN) oproti ≤ ULN) a mutácie génu BRAF (V600E oproti V600K).

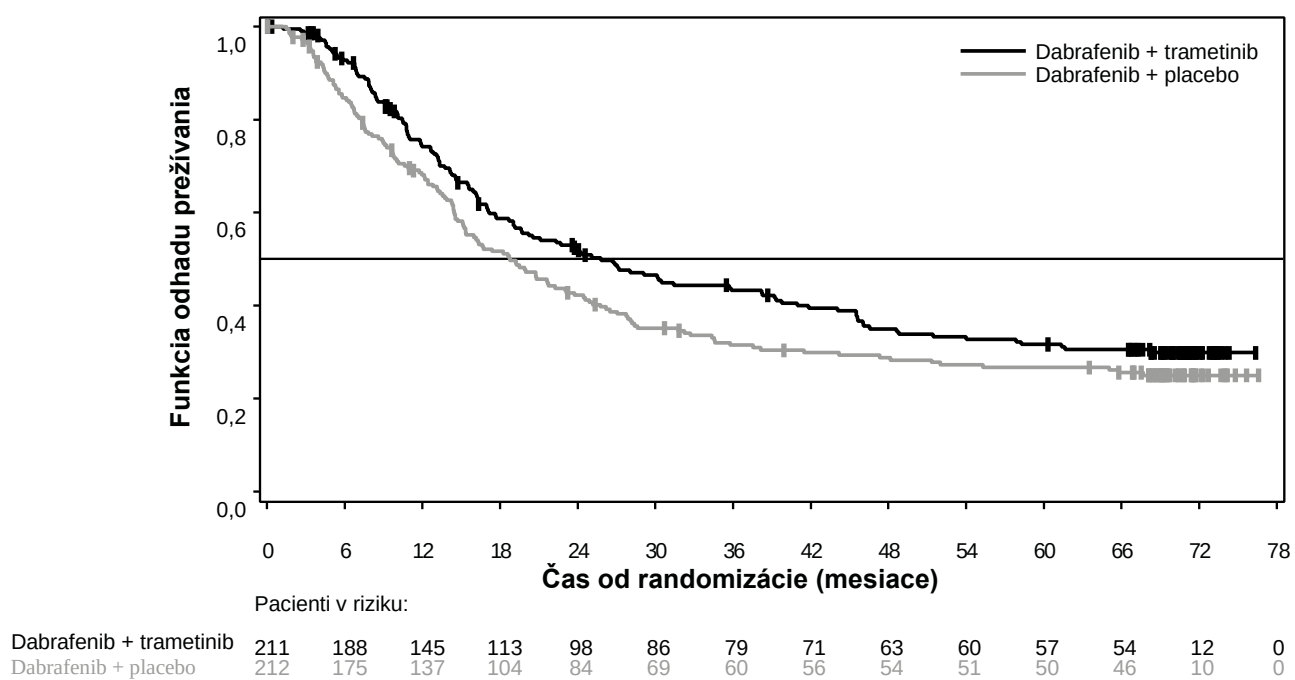
Celkovo 423 osôb bolo randomizovaných 1:1 buď na kombináciu (N = 211), alebo dabrafenib (N = 212). Väčšina osôb boli belosi (> 99 %) a muži (53 %) s mediánom veku 56 rokov (28 % bolo ≥ 65 rokov). Väčšina osôb mala ochorenie v štádiu IV M1c (67 %). Väčšina osôb mala na začiatku LDH ≤ ULN (65 %), výkonnostný stav 0 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (72 %) a viscerálne ochorenie (73 %). Väčšina osôb mala mutáciu V600E génu BRAF (85 %). Osoby s metastázami v mozgu neboli zaradené do skúšania.

Medián OS a odhadovaná miera prežívania po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch sú uvedené v tabuľke 6. Medián OS z analýzy OS po 5 rokoch bol pre skupinu s kombináciou približne o 7 mesiacov dlhší ako pre monoterapiu dabrafenibom (25,8 mesiacov oproti 18,7 mesiacom) s 5 ročnou mierou prežívania 32 % pri kombinácii oproti 27 % pri monoterapii dabrafenibom (tabuľka 6, obrázok 1). Kaplanova-Meierova krivka OS sa javí byť stabilizovaná od 3 do 5 rokov (pozri obrázok 1). 5-ročná miera celkového prežívania bola 40 % (95% IS: 31,2; 48,4) pre skupinu s kombináciou oproti 33 % (95% IS: 25,0; 41,0) v skupine s monoterapiou dabrafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie normálnu hladinu laktátdehydrogenázy, a 16 % (95% IS: 8,4; 26,0) v skupine s kombináciou oproti 14 % (95% IS: 6,8; 23,1) v skupine s monoterapiou dabrafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie zvýšenú hladinu laktátdehydrogenázy.

Tabuľka 6 Výsledky celkového prežívania v štúdiu MEK115306 (COMBI-d)

	Analýza OS (ukončenie zberu údajov: 12.1.2015)		5-ročná analýza OS (ukončenie zberu údajov: 10.12.2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib+ placebo (n=212)
Počet pacientov				
Úmrtie (udalosť), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Odhad pre OS (mesiace)				
Medián (95% IS)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Pomer rizík (95% IS)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-hodnota	0,011		NA	
Odhad celkového prežívania, % (95% IS)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
Po 1 roku	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Po 2 rokoch	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Po 3 rokoch	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Po 4 rokoch	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Po 5 rokoch	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Nedosiahnuté, NA = Neaplikovateľné				

Obrázok 1 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania pre štúdiu MEK115306 (ITT populácia)



Zlepšenia pre primárny cieľový ukazovateľ PFS sa v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou dabrafenibom udržali počas 5 rokov. Zlepšenia v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou dabrafenibom sa tiež pozorovali pre celkovú mieru odpovede na liečbu (*overall response rate*, ORR) a dlhšie trvanie odpovede (*duration of response*, DoR) (tabuľka 7).

Tabuľka 7 Výsledky účinnosti pre štúdiu MEK115306 (COMBI-d)

	Primárna analýza (ukončenie zberu údajov: 26.8.2013)		Aktualizovaná analýza (ukončenie zberu údajov: 12.1.2015)		5-ročná analýza (ukončenie zberu údajov: 10.12.2018)	
Cieľový ukazovateľ	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
PFS^a						
Progresívne ochorenie alebo úmrtie, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	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)
Pomer rizík (95 % IS)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P hodnota	0,035		< 0,001		NA	
ORR^b % (95 % IS)	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)
Rozdiel ORR (95 % IS)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P hodnota	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (mesiace) Medián (95 % IS)	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 - Prežívanie bez progresie ochorenia (hodnotené skúšajúcimi) b - Celková miera odpovede na liečbu = kompletná odpoveď + čiastočná odpoveď c – Trvanie odpovede d – V čase hlásenia väčšina (≥ 59 %) odpovedí hodnotených skúšajúcimi stále prebiehala e – Rozdiel ORR vypočítaný na základe nezaokrúhleného výsledku ORR f – Aktualizovaná analýza nebola plánovaná a p-hodnota nebola upravená pre viacnásobné testovanie NR = Nedosiahnuté NA = Neaplikovateľné						

MEK116513 (COMBI-v):

Štúdia MEK116513 bola randomizovaná, otvorená štúdia fázy III s dvoma skupinami porovnávajúca kombinovanú liečbu dabrafenibom a trametinibom s vemurafenibom v monoterapii neresekovateľného alebo metastatického melanómu s pozitívou mutácie V600 génu BRAF. Primárnym cieľovým ukazovateľom štúdie bolo OS s kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom PFS. Osoby boli rozdelené podľa hladín laktátdehydrogenázy (LDH) (> horná hranica referenčného rozpätia (ULN) oproti $\leq$ ULN) a mutácie génu BRAF (V600E oproti V600K).

Celkovo 704 osôb bolo randomizovaných 1:1 buď na kombináciu, alebo vemurafenib. Väčšina osôb boli belosi (> 96 %) a muži (55 %) s mediánom veku 55 rokov (24 % bolo $\geq$ 65 rokov). Väčšina osôb mala ochorenie v štádiu IV M1c (celkovo 61 %). Väčšina osôb mala na začiatku LDH $\leq$ ULN (67 %), výkonnostný stav podľa ECOG 0 (70 %) a viscerálne ochorenie (78 %). Celkovo 54 % osôb malo na začiatku ochorenie na < 3 miestach. Väčšina osôb mala melanóm s pozitívou mutácie V600E génu BRAF (89 %). Osoby s metastázami v mozgu neboli zaradené do skúšania.

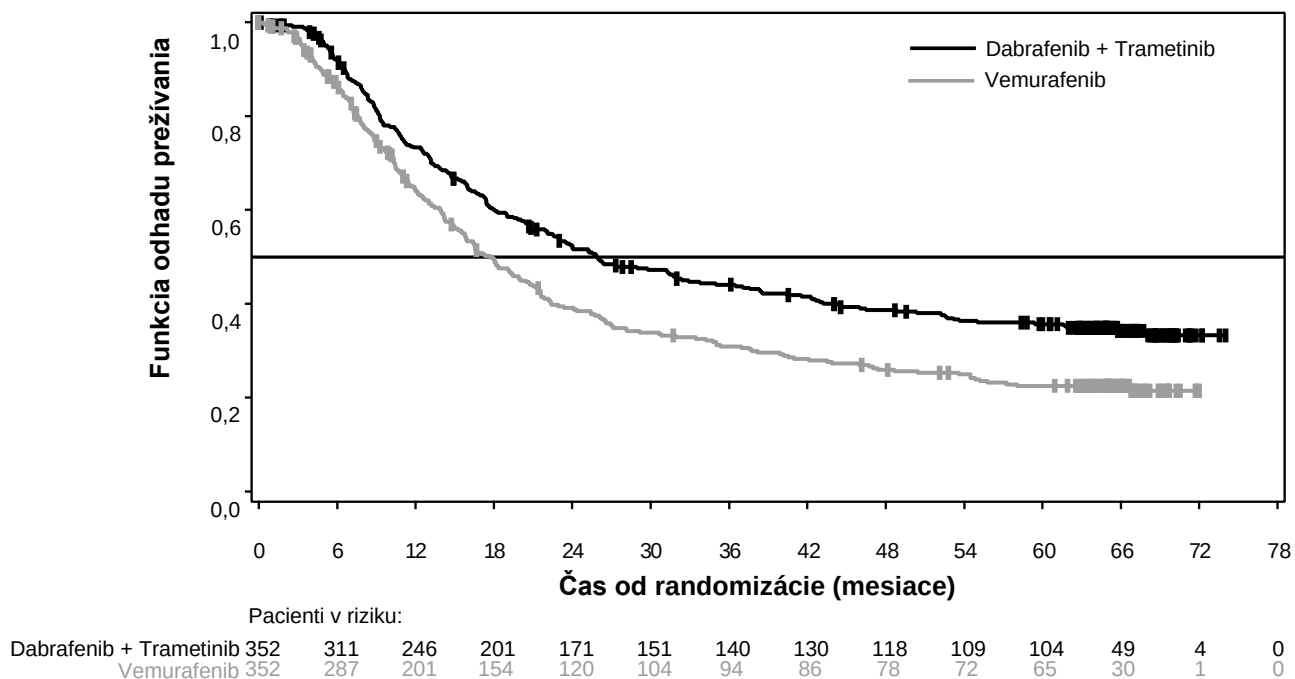
Medián OS a odhadovaná miera prežívania po 1 roku, 2 rokoch, 3 rokoch, 4 rokoch a 5 rokoch sú uvedené v tabuľke 8. Z analýzy OS po 5 rokoch bol medián OS pre skupinu s kombináciou o približne 8 mesiacov dlhšie ako medián OS pre monoterapiu vemurafenibom (26,0 mesiacov oproti 17,8 mesiacov) s 5-ročnou mierou prežívania 36 % pri kombinácii oproti 23 % pre monoterapiu vemurafenibom (tabuľka 8, obrázok 2). Kaplanova-Meierova krivka OS sa javí byť stabilizovaná od 3 do 5 rokov (pozri obrázok 2). 5-ročná miera celkového prežívania bola 46 % (95 % IS: 38,8; 52,0) v skupine s kombináciou oproti 28 % (95 % IS: 22,5; 34,6) v monoterapii vemurafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie normálnu hladinu laktátdehydrogenázy, a 16 % (95 % IS 9,3; 23,3) v skupine s kombináciou oproti 10 % (95 % IS: 5,1; 17,4) v skupine s monoterapiou vemurafenibom u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie zvýšenú hladinu laktátdehydrogenázy.

Tabuľka 8 Výsledky celkového prežívania v štúdii MEK116513 (COMBI-v)

	Analýza OS (ukončenie zberu údajov: 13.3.2015)		5-ročná analýza OS (ukončenie zberu údajov: 08.10.2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Počet pacientov				
Úmrtie (udalosť), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Odhad pre OS (mesiace)				
Medián (95% IS)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Upravený pomer rizík (95% IS)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-hodnota	<0,001		NA	
Odhad celkového prežívania, % (95% IS)	Dabrafenib + trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Po 1 roku	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Po 2 rokoch	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Po 3 rokoch	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Po 4 rokoch	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Po 5 rokoch	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Nedosiahnuté, NA = Neaplikovateľné

Obrázok 2 Kaplanove-Meierove krivky aktualizovanej analýzy OS pre štúdiu MEK116513



Zlepšenia pre sekundárny cieľový ukazovateľ PFS sa v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou vemurafenibom udržali počas 5 rokov. Zlepšenia v skupine s kombináciou v porovnaní s monoterapiou vemurafenibom sa tiež pozorovali pre ORR a dlhšie DoR (tabuľka 9).

Tabuľka 9 Výsledky účinnosti pre štúdiu MEK116513 (COMBI-v)

	Primárna analýza (ukončenie zberu údajov: 17.4.2014)		5-ročná analýza (ukončenie zberu údajov: 08.10.2018)	
Cieľový ukazovateľ	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresívne ochorenie alebo úmrtie, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Pomer rizík (95 % IS)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
Hodnota P	< 0,001		NA	
ORR^b % (95 % IS)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Rozdiel ORR (95 % IS)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P hodnota	0,0005		NA	
DoR^c (mesiace)				
Medián (95 % IS)	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 - Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia (hodnotené skúšajúcimi) b – Miera celkovej odpovede na liečbu = kompletná odpoveď + čiastočná odpoveď c – Trvanie odpovede d – V čase hlásenia väčšina (59 % pre dabrafenib+trametinib a 42 % pre vemurafenib) odpovedí hodnotených skúšajúcimi stále prebiehala NR = Nedosiahnuté NA = Neaplikovateľné				

Predchádzajúca liečba inhibítorom BRAF

K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov užívajúcich kombináciu trametinibu s dabrafenibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF.

Časť B štúdie BRF113220 zahŕňala kohortu 26 pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF. Kombinácia trametinib 2 mg jedenkrát denne a dabrafenib 150 mg dvakrát denne preukázala obmedzenú klinickú aktivitu u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas liečby inhibítorom BRAF (pozri časť 4.4). Potvrdený výskyt odpovede hodnotený skúšajúcimi bol 15 % (95 % IS: 4,4; 34,9) a medián PFS bol 3,6 mesiacov (95 % IS: 1,9; 5,2). Podobné výsledky sa pozorovali u 45 pacientov, ktorí prešli z dabrafenibu v monoterapii na kombináciu trametinib 2 mg jedenkrát denne a dabrafenib 150 mg dvakrát denne v časti C tejto štúdie. U týchto pacientov sa pozoroval 13 % (95 % IS: 5,0; 27,0) potvrdený výskyt odpovede s mediánom PFS 3,6 mesiacov (95 % IS: 2; 4).

Pacienti s metastázami v mozgu

Účinnosť a bezpečnosť trametinibu v kombinácii s dabrafenibom u pacientov s melanómom s pozitívitou mutácie génu BRAF, ktorý metastázoval do mozgu, bola študovaná v nerandomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdii fázy II (štúdia COMBI-MB). Celkovo bolo 125 pacientov zaradených do jednej zo štyroch kohort:

- kohorta A: pacienti s melanómom s mutáciou V600E génu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozgu bez predošlej lokálnej liečby mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1.
- kohorta B: pacienti s melanómom s mutáciou V600E génu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozgu s predšlou lokálnou liečbou mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1.
- kohorta C: pacienti s melanómom s mutáciou V600D/K/R génu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozgu s alebo bez predošlej lokálnej liečby mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1.
- kohorta D: pacienti s melanómom s mutáciou V600D/K/R génu BRAF so symptomatickými metastázami v mozgu s alebo bez predošlej lokálnej liečby mozgu a výkonnostným stavom ECOG 0 alebo 1 alebo 2.

Primárnym koncovým bodom štúdie bola intrakraniálna odpoveď v kohorte A definovaná ako percento pacientov s potvrdenou intrakraniálnou odpoveďou hodnotenou skúšajúcim lekárom podľa upravených kritérií Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), verzia 1.1. Intrakraniálne odpovede hodnotené podľa skúšajúceho lekára v kohortách B, C a D boli sekundárnym koncovým bodom štúdie. Kvôli malej veľkosti vzorky odzrkadlenej v širokom 95% IS je potrebné interpretovať výsledky v kohortách B, C, a D s opatrnosťou. Výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10 Údaje o účinnosti podľa hodnotenia skúšajúceho zo štúdie COMBI-MB

	Celá populácia liečených pacientov			
Koncové body/ hodnotenie	kohorta A N=76	kohorta B N=16	kohorta C N=16	kohorta D N=17
Miera intrakraniálnej odpovede, % (95% IS)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Trvanie intrakraniálnej odpovede, medián, mesiace (95% IS)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Celková miera odpovede, % (95% IS)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Prežívanie bez progresie, medián, mesiace (95% IS)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Celkové prežívanie, medián, mesiace (95% IS)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IS = Interval spoľahlivosti NR = Nedosiahnuté				

- Trametinib v monoterapii

Pacienti bez predchádzajúcej liečby

Účinnosť a bezpečnosť trametinibu u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou génu BRAF (V600E a V600K) sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy III (MEK114267 [METRIC]). Vyžadovalo sa, aby mali pacienti určený stav mutácie V600 génu BRAF.

Pacienti (N = 322), ktorí boli bez predchádzajúcej liečby alebo ktorí mohli podstúpiť jednu predchádzajúcu chemoterapeutickú liečbu metastatického ochorenia [*Intent to Treat* (ITT) populácia,], boli randomizovaní 2:1 na podávanie trametinibu v dávke 2 mg jedenkrát denne, alebo chemoterapie (dakarbazín v dávke 1 000 mg/m² každé 3 týždne alebo paklitaxel v dávke 175 mg/m² každé 3 týždne). U všetkých pacientov liečba pokračovala až do progresie ochorenia, úmrtia alebo predčasného ukončenia štúdie.

Primárnym cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť účinnosť trametinibu v porovnaní s chemoterapiou v zmysle PFS u pacientov s pokročilým/metastatickým melanómom s pozitívitou mutácie V600E/K génu BRAF a bez metastáz v mozgu v predchádzajúcej anamnéze (N = 273), ktorí sa považovali za populáciu pacientov pre primárnu analýzu účinnosti. Sekundárne cieľové ukazovatele boli PFS v ITT populácii a OS, ORR a DoR v populácii pre primárnu analýzu účinnosti a v ITT populácii. Pacienti v skupine s chemoterapiou mohli prejsť do skupiny s trametinibom po nezávislom potvrdení progresie ochorenia. Na liečbu trametinibom prešlo celkovo 51 (47 %) pacientov spomedzi pacientov s potvrdenou progresiou ochorenia v skupine s chemoterapiou.

V populácii pre primárnu analýzu účinnosti a v ITT populácii boli východiskové charakteristiky medzi liečebnými skupinami vyvážené. V ITT populácii bolo 54 % pacientov mužského pohlavia a všetci boli belosi. Medián veku bol 54 rokov (22 % bolo vo veku ≥ 65 rokov); všetci pacienti mali skóre výkonnostného stavu podľa ECOG 0 alebo 1; a 3 % mali metastázy v mozgu v anamnéze. Väčšina pacientov (87 %) v ITT populácii mala mutáciu V600E génu BRAF a 12 % pacientov malo mutáciu V600K génu BRAF. Väčšina pacientov (66 %) nepodstúpila žiadnu predchádzajúcu chemoterapeutickú liečbu pokročilého alebo metastatického ochorenia.

Výsledky účinnosti v populácii pre primárnu analýzu účinnosti sa zhodovali s výsledkami v ITT populácii; preto sú v tabuľke 11 uvedené len údaje o účinnosti v ITT populácii. Na obrázku 3 sú zobrazené Kaplanove-Meierove krivky OS hodnoteného skúšajúcimi lekármi (*post-hoc* analýza vykonaná 20. mája 2013).

Tabuľka 11 Výsledky účinnosti hodnotené skúšajúcimi lekármi (ITT populácia)

Cieľový ukazovateľ	Trametinib (N = 214)	Chemoterapia ^a (N = 108)
Prežívanie bez príznakov progresie ochorenia		
Medián PFS (mesiace) (95 % IS)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Pomer rizík (95 % IS) P hodnota	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Výskyt celkovej odpovede na liečbu (%)	22	8
ITT = Intent to Treat (populácia všetkých randomizovaných pacientov); PFS = prežívanie bez príznakov progresie ochorenia; IS = interval spoľahlivosti.		
^a Chemoterapia sa týkala pacientov liečených dakarbazínom (DTIC) v dávke 1 000 mg/m ² každé 3 týždne alebo paklitaxelom v dávke 175 mg/m ² každé 3 týždne.		

Výsledok PFS v podskupine pacientov s melanómom pozitívnym na mutáciu V600K bol zhodný (pomer rizík = 0,50; [95 % IS: 0,18; 1,35], p = 0,0788).

Vykonala sa ďalšia analýza OS pri uzávierke údajov 20. mája 2013, pozri tabuľku 12.

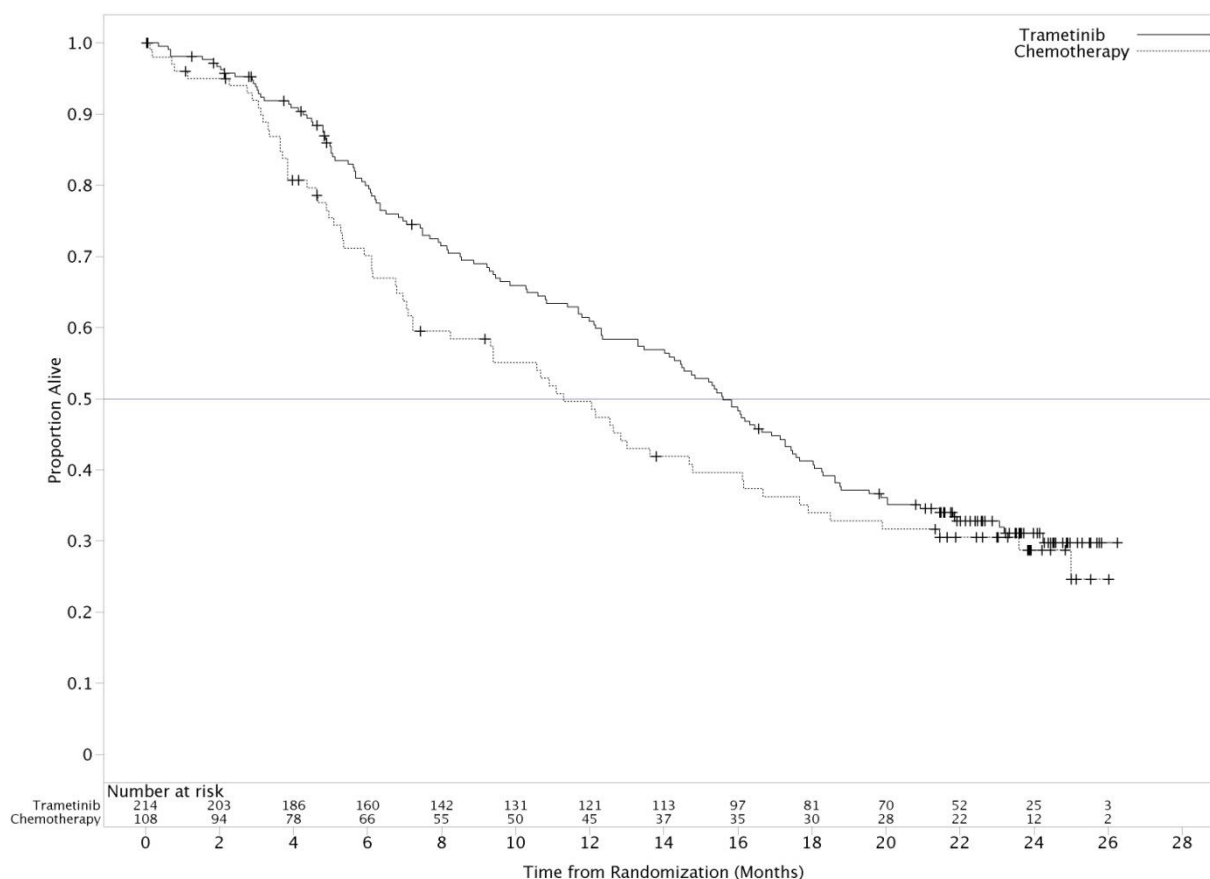
K októbru 2011 prešlo na liečbu trametinibom 47 % osôb, zatiaľ čo k máju 2013 prešlo na liečbu trametinibom 65 % osôb.

Tabuľka 12 Údaje o prežívaní z primárnej analýzy a z post-hoc analýzy

Dátum uzávierky údajov	Liečba	Počet úmrtí (%)	Medián OS v mesiacoch (95 % IS)	Pomer rizík (95 % IS)	Percentuálne prežívanie po 12 mesiacoch (95 % IS)
26. október 2011	Chemoterapia (n = 108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n = 214)	35 (16)	NR		NR
20. máj 2013	Chemoterapia (n = 108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39,59)
	Trametinib (n = 214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61(54, 67)

NR=nedosiahnuté

Obrázok 3 Kaplanove-Meierove krivky celkového prežívania (OS - ad hoc analýza vykonaná 20. mája 2013)



Trametinib, Chemoterapia (Chemotherapy), Podiel žijúcich (Proportion Alive), Počet pacientov v riziku (Number at risk), Čas od randomizácie (mesiace) (Time from Randomization (Months))

Predchádzajúca liečba inhibítorom BRAF

Do štúdie fázy II s jednou skupinou, ktorá bola zameraná na vyhodnotenie výskytu objektívnej odpovede na liečbu, bezpečnosti a farmakokinetiky po podávaní trametinibu v dávke 2 mg jedenkrát denne u pacientov s metastatickým melanómom s pozitívou mutácie V600E, V600K alebo V600D génu BRAF (MEK113583), boli zaradené dve samostatné kohorty: kohorta A: pacienti po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BRAF v kombinácii s ďalšou predchádzajúcou liečbou alebo bez nej, kohorta B: pacienti aspoň po 1 predchádzajúcej chemoterapii alebo imunoterapii, bez predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF.

V kohorte A tejto štúdie sa nepreukázal klinický účinok trametinibu u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF.

Adjuvantná liečba melanómu v III. štádiu

BRF115532 (COMBI-AD)

Účinnosť a bezpečnosť trametinibu v kombinácii s dabrafenibom sa hodnotila v štúdii fázy III, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii, do ktorej boli zahrnutí pacienti s melanómom v III. štádiu (štádium IIIA [metastázy lymfatických uzlín > 1 mm], IIIB alebo IIIC) s mutáciou V600 E/K génu BRAF, po kompletnej resekcii.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1, aby dostávali kombinovanú liečbu (dabrafenib 150 mg dvakrát denne a trametinib 2 mg raz denne) alebo dve placebá po dobu 12 mesiacov. Nábor si vyžadoval kompletnú resekciu melanómu s úplnou lymfadenektómiou počas 12 týždňov pred randomizáciou. Akákoľvek predošlá systémová liečba proti rakovine, vrátane ožarovania, nebola povolená. Pacienti s anamnézou predchádzajúcej malignity, ak boli bez príznakov ochorenia počas posledných 5 rokov, mohli byť zaradení. Pacienti s malignitami s potvrdenou aktiváciou mutácií RAS nemohli byť zaradení. Pacienti boli stratifikovaní podľa typu mutácie (V600E verus V600K) a štádia ochorenia pred chirurgickým zákrokom podľa 7. vydania systému štádií melanómu Amerického spoločného výboru pre rakovinu (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) (podľa podstupňa III. štádia, indikujúceho rôznu úroveň postihnutia lymfatických uzlín a veľkosti primárneho tumoru a ulcerácie). Primárnym koncovým bodom bolo prežívanie bez relapsu podľa hodnotenia skúšajúceho lekára (*relapse free survival, RFS*), definované ako čas od randomizácie do návratu ochorenia alebo smrti z akejkoľvek príčiny. Rádiologické hodnotenie nádoru sa vykonalo každé 3 mesiace počas prvých 2 rokov a následne každých 6 mesiacov, až kým sa zaznamenal prvý relaps. Sekundárne koncové body zahŕňali celkové prežívanie (*overall survival, OS*; hlavný sekundárny koncový bod), neprítomnosť relapsu (*freedom from relapse, FFR*) a prežívanie bez vzdialených metastáz (*distant metastasis-free survival, DMFS*).

Celkovo 870 pacientov bolo randomizovaných do ramien s kombinovanou liečbou (n=438) a placebom (n=432). Väčšina pacientov bola kaukazskej rasy (99 %) a mužského pohlavia (55 %), s mediánom veku 51 rokov (18 % malo ≥ 65 rokov). Štúdia zahŕňala pacientov vo všetkých podstupňoch III. štádia ochorenia pred resekciou; 18 % z týchto pacientov malo postihnutie lymfatických uzlín identifikovateľné iba mikroskopicky, bez primárnej nádorovej ulcerácie. Väčšina pacientov mala mutáciu V600 génu BRAF (91 %).

Medián trvania ďalšieho sledovania v čase primárnej analýzy bol 2,83 roka v ramene s kombináciou dabrafenibu a trametinibu a 2,75 roka v ramene s placebom.

Výsledky primárnej analýzy pre RFS sú uvedené v tabuľke 13. Štúdia preukázala medzi ramenami štatisticky významný rozdiel pre primárny koncový ukazovateľ hodnotený skúšajúcimi RFS, medián RFS bol 16,6 mesiacov v ramene s placebom a pre rameno s kombinovanou liečbou ešte nebol dosiahnutý (HR: 0,7; 95% interval spoľahlivosti: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Zaznamenaný prínos RFS sa konzistentne preukázal vo všetkých podskupinách pacientov vrátane veku, pohlavia a rasy. Výsledky boli tiež jednotné naprieč stratifikačnými faktormi pre štádium ochorenia a mutáciu V600 génu BRAF.

Tabuľka 13 Výsledky RFS podľa hodnotenia skúšajúceho lekára pre štúdiu BRF115532 (COMBI-AD, primárna analýza)

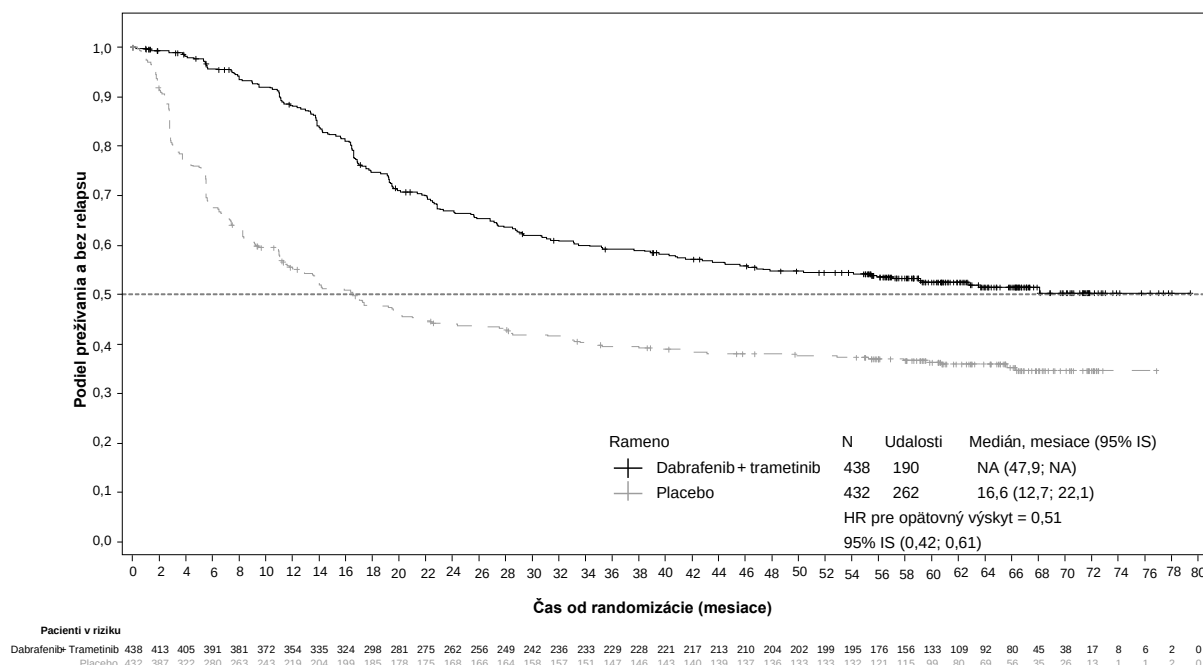
RFS parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Počet udalostí, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Rekurencia	163 (37 %)	247 (57 %)
Relaps so vzdialenou metastázou	103 (24 %)	133 (31 %)
Smrť	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Medián (mesiace)	NE	16,6
(95% IS)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Pomer rizík ^[1]	0,47	
(95% IS)	(0,39; 0,58)	
p-hodnota ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
1-ročná miera (95% IS)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-ročná miera (95% IS)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-ročná miera (95% IS)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Pomer rizík sa vypočítal podľa stratifikovaného Pikeovho modelu.

^[2] P-hodnota sa vypočítala podľa obojstranného stratifikovaného logrank testu (stratifikačné faktory boli štádium ochorenia – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – a typ mutácie V600 génu BRAF – V600E vs. V600K)
NE = neodhadnuteľné

Podľa aktualizovaných údajov počas ďalších 29 mesiacov následného sledovania bol v porovnaní s primárnou analýzou (minimálne obdobie následného sledovania 59 mesiacov) benefit RFS zachovaný s odhadovaným pomerom rizík 0,51 (95 % IS: 0,42; 0,61) (obrázok 4). Podiel 5-ročného RFS bol 52 % (95 % IS: 48, 58) v ramene s kombinovanou liečbou v porovnaní s 36 % (95 % IS: 32, 41) v ramene s placebom.

Obrázok 4 Kaplanove-Meierove krivky RFS pre štúdiu BRF115532 (ITT populácia, aktualizované výsledky)



V čase záverečnej analýzy OS bol medián trvania sledovania 8,3 roka v ramene s kombinovanou liečbou a 6,9 roka v ramene s placebom. Pozorovaný rozdiel v OS nebol štatisticky významný (HR: 0,80; 95 % CI: 0,62, 1,01) so 125 udalosťami (29 %) v ramene s kombinovanou liečbou a 136 udalosťami (31 %) v ramene s placebom. Odhadovaná miera 5-ročného OS bola 79 % v ramene s kombinovanou liečbou a 70% v ramene s placebom a odhadovaná 10-ročná miera OS bola 66 % v ramene s kombinovanou liečbou a 63 % v ramene s placebom.

Nemalobunkový karcinóm pľúc

Štúdia BRF113928

Účinnosť a bezpečnosť trametinibu v kombinácii s dabrafenibom sa hodnotila v štúdií fázy II, trojkohortnej, multicentrickej, nerandomizovanej a otvorenej štúdií, do ktorej boli zahrnutí pacienti s NSCLC v štádiu IV s mutáciou V600E génu BRAF. Primárny cieľový ukazovateľ bol ORR podľa hodnotenia RECIST 1.1, hodnotené podľa skúšajúceho lekára. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali DoR, PFS, OS, bezpečnosť a populačnú farmakokinetiku. ORR, DoR a PFS boli pre analýzu citlivosti hodnotené aj nezávislou posudkovou komisiou (*Independent Review Committee, IRC*).

Kohorty boli zaradené sekvenčne:

- Kohorta A: Monoterapia (dabrafenib 150 mg dvakrát denne), zaradených 84 pacientov. 78 pacientov malo predošlú systémovú liečbu metastázujúceho ochorenia.
- Kohorta B: Kombinovaná liečba (dabrafenib 150 mg dvakrát denne a trametinib 2 mg raz denne), zaradených 59 pacientov. 57 pacientov malo 1-3 línie predošlej systémovej liečby metastázujúceho ochorenia. 2 pacienti nemali žiadnu predchádzajúcu systémovú liečbu a boli zahrnutí do analýzy pacientov zaradených do kohorty C.
- Kohorta C: Kombinovaná liečba (dabrafenib 150 mg dvakrát denne a trametinib 2 mg raz denne), 34 pacientov. Všetci pacienti dostali skúšaný liek ako prvolíniovú liečbu metastázujúceho ochorenia.

Z celkového počtu 93 pacientov, ktorí boli zaradení na kombinovanú liečbu v kohortách B a C, bola väčšina kaukazskej rasy (> 90 %), s porovnateľným zastúpením ženského a mužského pohlavia (54 % oproti 46 %), s mediánom veku 64 rokov u pacientov v druhej alebo vyššej línii a 68 rokov u pacientov v prvej línii. Väčšina pacientov (94 %) zaradená v kohortách s kombinovanou liečbou mala skóre výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa ECOG. 26 pacientov (28 %) nikdy predtým nefajčilo. Väčšina pacientov mala histológiu neskvamózneho charakteru. V predtým liečenej populácii dostalo 38 pacientov (67 %) jednu líniu systémovej protinádorovej liečby metastázujúceho ochorenia.

V čase primárnej analýzy bola hodnota primárneho cieľového ukazovateľa ORR podľa hodnotenia skúšajúceho lekára v populácii liečenej v prvej línii bola 61,1 % (95 % IS, 43,5 %, 76,9 %) a v predtým liečenej populácii bola 66,7 % (95 % IS; 52,9 %, 78,6 %). Tieto hodnoty dosiahli hladinu štatistickej významnosti pre zamietnutie nulovej hypotézy, podľa ktorej bola ORR dabrafenibu v kombinácii s trametinibom pri uvedenej populácii s NSCLC menej alebo rovná hodnote 30 %. Hodnotenie výsledkov ORR nezávislou posudkovou komisiou bolo v súlade s hodnotením skúšajúceho lekára. Záverečná analýza účinnosti vykonaná 5 rokov po prvej dávke poslednému subjektu je uvedená v tabuľke 14.

Tabuľka 14 Súhrnné výsledky účinnosti v kohortách s kombinovanou liečbou podľa hodnotenia skúšajúceho lekára a nezávislého posudku rádiológa

Cieľový ukazovateľ	Analýza	Kombinácia v 1. línii N = 36 ¹	Kombinácia v 2. línii Plus N = 57 ¹
Celková potvrdená odpoveď n (%) (95% IS)	Podľa skúšajúceho lekára Podľa 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)
Medián DoR Mesiace (95% IS)	Podľa skúšajúceho lekára Podľa 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)
Medián PFS Mesiace (95% IS)	Podľa skúšajúceho lekára Podľa 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)
Medián OS Mesiace (95% IS)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ ukončenie zberu údajov: 7. január 2021			

Iné štúdie - analýza kontroly pyrexie

Štúdia CPDR001F2301 (COMBI-i) a štúdia CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pyrexia sa pozoruje u pacientov liečených kombinovanou liečbou dabrafenibom a trametinibom. Počiatočné registračné štúdie pre kombinovanú liečbu neresekovateľného alebo metastatického melanómu (COMBI-d a COMBI-v; celkovo N=559) a adjuvantnú liečbu melanómu (COMBI-AD, N=435) odporúčali v prípade pyrexie (horúčka $\geq 38,5$ °C) prerušiť iba liečbu dabrafenibom. V dvoch nasledujúcich štúdiách s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom (kontrolné rameno COMBI-i, N=264) a s adjuvantnou liečbou melanómu (COMBI-Aplus, N=552) bolo odporúčané prerušenie liečby obidvomi liekmi, keď je teplota pacienta ≥ 38 °C (COMBI- Aplus), alebo pri prvom príznaku pyrexie (COMBI-i; COMBI-Aplus pre rekurentnú pyrexiiu). V štúdiách COMBI-i a COMBI-Aplus bol nižší výskyt pyrexie stupňa 3/4, komplikovanej pyrexie, hospitalizácie z dôvodu závažných nežiaducich udalostí pyrexie vyžadujúcich si osobitnú pozornosť (*adverse events of special interest - AESI*), doby trvania AESI pyrexie a trvalého prerušenia liečby obidvomi liekmi z dôvodu AESI pyrexie (iba v prípade adjuvantnej liečby) v porovnaní s COMBI-d, COMBI-v a COMBI-AD. Štúdia COMBI-Aplus splnila svoj primárny cieľový ukazovateľ so zloženou mierou výskytu 8,0 % (95% IS: 5,9; 10,6) pri pyrexii stupňa 3/4, hospitalizácii kvôli pyrexii alebo trvalom ukončení liečby kvôli pyrexii v porovnaní s 20,0 % (95 % IS: 16,3; 24,1) pre historickú kontrolu (COMBI-AD).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s trametinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s melanómom a malígnymi nádormi (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Trametinib sa po perorálnom podaní absorbuje s mediánom času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie 1,5 hodiny po podaní dávky. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po jednorazovej 2 mg dávke vo forme tablety je 72 % v porovnaní s intravenóznou (i.v.) mikrodávkou.

Po opakovanom podávaní bolo zvýšenie expozície ($C_{\max}$ a AUC) úmerné dávke. Po podávaní 2 mg jedenkrát denne bol geometrický priemer $C_{\max}$, $AUC_{(0-\tau)}$ a koncentrácie pred podaním dávky v rovnovážnom stave 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml a 12,1 ng/ml, v uvedenom poradí, s nízkym pomerom medzi maximálnou a minimálnou hodnotou (1,8). Interindividuálna variabilita v rovnovážnom stave bola nízka (< 28 %).

Pri opakovanom každodennom podávaní sa trametinib kumuluje s priemerným pomerom kumulácie 6,0 pri dávke 2 mg jedenkrát denne. Rovnovážny stav sa dosiahol do 15. dňa.

Podanie jednorazovej dávky trametinibu s jedlom s vysokým obsahom tuku a vysokým obsahom kalórií viedlo k 70 % poklesu $C_{\max}$ a k 10 % poklesu AUC v porovnaní s podaním nalačno (pozri časti 4.2 a 4.5).

Distribúcia

Väzba trametinibu na ľudské plazmatické bielkoviny je 97,4 %. Trametinib má distribučný objem približne 1 200 l, čo sa stanovilo po podaní 5 µg intravenózne mikrodávky.

Biotransformácia

In vitro a *in vivo* štúdie preukázali, že trametinib sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom samotnej deacetylácie alebo v kombinácii s monooxygenáciou. Deacetylovaný metabolit sa ďalej metabolizuje glukuronidáciou. Oxidácia prostredníctvom CYP3A4 sa považuje za vedľajšiu cestu metabolizmu. Deacetylácia je sprostredkovaná karboxylesterázami (1b, 1c a 2 s možným zapojením iných hydrolytických enzýmov).

Po jednorazovej dávke a po opakovaných dávkach trametinibu je hlavnou cirkulujúcou zložkou v plazme trametinib vo forme pôvodnej zlúčeniny.

Eliminácia

Po podaní jednorazovej dávky je priemerný konečný polčas 127 hodín (5,3 dňa). Plazmatický klírens po i.v. podaní trametinibu je 3,21 l/h.

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky izotopom značeného trametinibu vo forme roztoku bolo celkové množstvo zachytenej dávky po 10-dňovom období odberu vzoriek nízke (< 50 %) kvôli dlhému eliminačnému polčasu. Metabolity liečiva sa eliminovali prevažne stolicou (> 80 % zachytenej rádioaktivity) a v malej miere močom ($\leq$ 19 %). V moči sa vo forme pôvodnej zlúčeniny zachytilo menej ako 0,1 % vylúčenej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy a údaje z klinickej farmakologickej štúdie u pacientov s normálnou funkciou pečene alebo s miernym, stredne ťažkým alebo ťažkým zvýšením bilirubínu a/alebo AST (na základe klasifikácie podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny [National Cancer Institute, NCI]) ukazujú, že funkcia pečene významne neovplyvňuje klírens perorálne podaného trametinibu.

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek pravdepodobne nemá klinicky významný vplyv na farmakokinetiku trametinibu vzhľadom na nízku renálnu exkréciu trametinibu. Farmakokinetika trametinibu bola charakterizovaná pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 223 pacientov zaradených v klinických skúšaniach s trametinibom, ktorí mali miernu poruchu funkcie obličiek a 35 pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Mierna a stredne ťažká porucha funkcie obličiek nemala žiaden vplyv na expozíciu trametinibu ($< 6\%$ v oboch skupinách). K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Staršie osoby

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy (rozmedzie 19 až 92 rokov) sa zistilo, že vek nemá významný klinický vplyv na farmakokinetiku trametinibu. Údaje o bezpečnosti u pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú obmedzené (pozri časť 4.8).

Rasa

K dispozícii nie sú dostatočné údaje, aby bolo možné zhodnotiť potenciálny vplyv rasy na farmakokinetiku trametinibu, keďže klinické skúsenosti sa obmedzujú na belochov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické expozície trametinibu pri dávkovaní upravenom podľa hmotnosti u dospievajúcich pacientov boli v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých.

Telesná hmotnosť a pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa zistilo, že pohlavie a telesná hmotnosť ovplyvňujú klírens perorálne podaného trametinibu. Hoci sa predpokladá, že u žien s nižšou telesnou hmotnosťou sa dosiahne vyššia expozícia ako u mužov s vyššou telesnou hmotnosťou, tieto rozdiely pravdepodobne nie sú klinicky významné a nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Liekové interakcie

Účinok trametinibu na enzýmy metabolizujúce lieky a na transportéry: údaje získané *in vitro* a *in vivo* poukazujú na to, že trametinib pravdepodobne neovplyvňuje farmakokinetiku iných liekov. Na základe *in vitro* štúdií sa zistilo, že trametinib nie je inhibítorom CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 a CYP3A4. Zistilo sa, že trametinib je v podmienkach *in vitro* inhibítorom CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, induktorom CYP3A4 a inhibítorom transportérov OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp a BCRP. Na základe nízkej dávky a nízkej klinickej systémovej expozície v porovnaní s hodnotou, pri ktorej sa dosahuje účinnosť inhibície alebo indukcie v podmienkach *in vitro*, sa však trametinib nepovažuje za inhibítora alebo induktora týchto enzýmov alebo transportérov v podmienkach *in vivo*, hoci môže dôjsť k dočasnej inhibícii substrátov pre BCRP v čreve (pozri časť 4.5).

Účinok iných liekov na trametinib: údaje získané *in vivo* a *in vitro* poukazujú na to, že farmakokinetiku trametinibu pravdepodobne neovplyvňujú iné lieky. Trametinib nie je substrátom pre enzýmy CYP ani transportéry BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, a MATE1. *In vitro* je trametinib substrátom BSEP a efluxného transportétra P-gp. Hoci je nepravdepodobné, že by expozícia trametinibu mohla byť ovplyvnená inhibíciou BSEP, zvýšenie hladín trametinibu v následku silnej inhibície hepatálneho P-gp nemožno vylúčiť (pozri časť 4.5).

Účinky trametinibu na iné lieky: vplyv opakovanej dávky trametinibu na farmakokinetiku kombinovaných perorálnych kontraceptív, noretindronu a etinylestradiolu v rovnovážnom stave bol hodnotený v klinickej štúdií, ktorá zahŕňala 19 pacientok so solídnyimi nádormi. Expozícia noretindronu sa zvýšila o 20 % a expozícia etinylestradiolu bola pri súbežnom podávaní s trametinibom podobná. Na základe týchto výsledkov sa neočakáva pri súbežnom podávaní s trametinibom v monoterapii strata účinnosti hormonálnej antikoncepcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity s trametinibom sa neuskutočnili. Trametinib nebol genotoxický v štúdiách hodnotiacich reverzné mutácie v baktériách, chromozómové aberácie v cicavčích bunkách a mikronukleus v kostnej dreni potkanov.

Trametinib môže narušiť fertilitu žien, keďže v štúdiách s opakovaným podávaním sa pozorovalo zvýšenie počtu cystických folikulov a zníženie počtu žltých teliesok u samíc potkanov pri expozíciách nižších ako je klinická expozícia u ľudí na základe AUC.

Okrem toho sa u juvenilných potkanov, ktorým bol podaný trametinib, pozorovala znížená hmotnosť vaječníkov, mierne oneskorenie charakteristických znakov samičieho pohlavného dospievania (vaginálne otváranie a zvýšený výskyt výrazných terminálnych koncových zárodkov v mliečnej žľaze) a mierna hypertrofia vrchného epitelu maternice. Všetky uvedené účinky boli po vysadení liečby reverzibilné a zodpovedajúce farmakológii. V štúdiách toxicity na potkanoch a psoch trvajúcich až 13 týždňov sa však nepozoroval žiaden účinok liečby na reprodukčné tkanivá samcov.

V štúdiách embryofetálnej vývinovej toxicity na potkanoch a králikoch trametinib vyvolal toxicitu u samičích matiek a vývojovú toxicitu. U potkanov sa pozorovala znížená telesná hmotnosť plodov a zvýšené poimplantačné straty pri expozíciách nižších alebo mierne vyšších ako sú klinické expozície u ľudí na základe AUC. V štúdií embryofetálnej vývinovej toxicity na králikoch sa pozorovala znížená telesná hmotnosť plodov, zvýšený počet potratov, zvýšený výskyt neúplnej osifikácie a malformácie skeletu pri subklinických expozíciách u ľudí na základe AUC.

V štúdiách s opakovaným podávaním sa účinky pozorované po expozícii trametinibu zistili hlavne na koži, v gastrointestinálnom trakte, v hematologickom systéme, v kostiach a v pečeni. Väčšina nálezov bola reverzibilná po období zotavenia sa bez podávania lieku. U potkanov sa pozorovala hepatocelulárna nekróza a vzostupy hladín transamináz po 8 týždňoch podávania dávky $\geq 0,062$ mg/kg/deň (približne 0,8-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC).

U myši sa pozorovala nižšia srdcová frekvencia, nižšia hmotnosť srdca a nižšia funkcia ľavej komory bez kardiálnej histopatológie po 3 týždňoch podávania trametinibu v dávke $\geq 0,25$ mg/kg/deň (približne 3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC). U dospelých potkanov sa mineralizácia viacerých orgánov spájala so zvýšenou hladinou fosforu v sére a úzko súvisela s nekrózou v srdci, pečeni a obličkách a s krvácaním v pľúcach pri expozíciách porovnateľných s klinickou expozíciou u ľudí. U potkanov sa pozorovala hypertrofia fýzy a zvýšený kostný obrat, ale nepredpokladá sa, že by hypertrofia fýzy bola klinicky významná pre dospelé osoby. U potkanov a psov, ktorým bol trametinib podávaný v dávkach vedúcich k expozíciám rovnajúcim sa alebo prevyšujúcim klinické expozície u ľudí, sa pozorovala nekróza kostnej drene, lymfoidná atrofia týmusu a GALT a lymfoidná nekróza v lymfatických uzlinách, slezine a v týmuse, ktoré môžu narušiť imunitné funkcie. U juvenilných potkanov sa pri dávke 0,35 mg/kg/deň (v prepočte podľa AUC približne dvojnásobok klinickej dávky u dospelých ľudí) pozorovalo zvýšenie srdcovej hmotnosti bez histopatológie.

Trametinib bol fototoxický v *in vitro* teste 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake* - inkorporácia neutrálnej červene) s použitím myších fibroblastov, vo významne vyšších koncentráciách ako pri klinických expozíciách u ľudí (IC_{50} pri 2,92 μ g/ml, ≥ 130 -násobok klinickej expozície u ľudí na základe C_{max}), čo poukazuje na to, že u pacientov užívajúcich trametinib je nízke riziko fototoxicity.

Kombinácia s dabrafenibom

V štúdií na psoch, v ktorej sa trametinib a dabrafenib podávali v kombinácii počas 4 týždňov, sa pozorovali prejavy gastrointestinálnej toxicity a znížená lymfoidná celularita týmusu pri nižších expozíciách ako na psoch, ktorým sa podával samotný trametinib. Ďalej sa tiež pozorovali podobné toxicity ako v porovnateľných štúdiách s monoterapiou.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Hypromelóza (E464)
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)
Magnéziumstearát (E470b)
Nátriumlaurylsulfát
Koloidný oxid kremičitý (E551)

Filmový obal tablety

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Žltý oxid železitý (E172)

Mekinist 2 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Manitol (E421)
Mikrokryštalická celulóza (E460)
Hypromelóza (E464)
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)
Magnéziumstearát (E470b)
Nátriumlaurylsulfát
Koloidný oxid kremičitý (E551)

Filmový obal tablety

Hypromelóza (E464)
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Polysorbát 80 (E433)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená fľaška

3 roky

Otvorená fľaška

30 dní pri teplote do 30 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s detským bezpečnostným polypropylénovým uzáverom. Fľaška obsahuje vysúšadlo.

Veľkosti balenia: Jedna fľaška obsahuje buď 7, alebo 30 tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg filmom obalené tablety

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júna 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. február 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
RoonstraÙe 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety
trametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje trametinib dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg trametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Obsahuje vysušadlo, nevyberajte ho ani ho nejedzte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/931/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/14/931/002	30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

mekinist 0,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK FLAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Mekinist 0,5 mg tablety
trametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje trametinib dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg trametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/931/001	7 filmom obalených tabliet
EU/1/14/931/002	30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Mekinist 2 mg filmom obalené tablety
trametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje trametinib dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 2 mg trametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Obsahuje vysušadlo, nevyberajte ho ani ho nejedzte.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/931/005	7 filmom obalených tabliet
EU/1/14/931/006	30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

mekinist 2 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠTÍTOK FLAŠKY****1. NÁZOV LIEKU**

Mekinist 2 mg tablety
trametinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje trametinib dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 2 mg trametinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

7 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnej fľaške. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/931/005	7 filmom obalených tabliet
EU/1/14/931/006	30 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety

Mekinist 2 mg filmom obalené tablety

trametinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Mekinist a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mekinist
3. Ako užívať Mekinist
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Mekinist
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Mekinist a na čo sa používa

Mekinist je liek, ktorý obsahuje liečivo trametinib. Používa sa buď samostatne, alebo v kombinácii s iným liekom obsahujúcim dabrafenib na liečbu typu zhubného nádoru kože nazývaného melanóm, ktorý sa rozšíril do iných častí tela alebo sa nedá chirurgicky odstrániť.

Mekinist v kombinácii s dabrafenibom sa tiež používa na prevenciu opätovného návratu melanómu potom, čo bol chirurgicky odstránený.

Mekinist v kombinácii s dabrafenibom sa tiež používa na liečbu typu rakoviny pľúc nazývanej nemalobunkový karcinóm pľúc (NKP).

Obidve nádorové ochorenia majú špecifickú zmenu (mutáciu) v géne nazývanom BRAF na pozícii V600. Táto mutácia v géne mohla spôsobiť vznik rakoviny. Váš liek cielene pôsobí na bielkoviny vytvorené týmto zmutovaným génom a spomaľuje alebo zastavuje vývoj rakoviny.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Mekinist

Mekinist sa má používať len na liečbu melanómov a NKP s mutáciou BRAF. Preto vám váš lekár pred začiatkom liečby urobí test na túto mutáciu.

Ak váš lekár rozhodne, že budete dostávať liečbu kombináciou Mekinistu a dabrafenibu, **dôkladne si prečítajte písomnú informáciu dabrafenibu, ako aj túto písomnú informáciu.**

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Neužívajte Mekinist

- ak ste alergický na trametinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si myslíte, že sa vás to týka, poraďte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára. Vášho lekára musíte informovať, ak:

- máte akékoľvek **problémy s pečeňou**. Počas užívania tohto lieku vám váš lekár môže odoberať vzorky krvi na kontrolu funkcie pečene.
- máte alebo ste niekedy mali akékoľvek **problémy s obličkami**.
- máte alebo ste niekedy mali **problémy s pľúcami alebo dýchaním**.
- máte problémy so srdcom, ako je srdcové zlyhávanie (môže zapríčiniť dýchavičnosť, ťažkosti s dýchaním pri ľhaní si, opuch chodidiel a nôh), alebo problémy s tým, ako vám bije srdce. Lekár vám pred liečbou a počas nej musí vyšetriť činnosť vášho srdca.
- máte problémy s očami vrátane upchatia žily, ktorá odvádza krv zo sietnice oka (oklúzia žily sietnice), alebo opuch oka, ktorý môže byť spôsobený presakovaním tekutiny (chorioretinopatia).

Predtým, ako začnete užívať Mekinist v kombinácii s dabrafenibom, váš lekár potrebuje vedieť, ak:

- **ste mali odlišný typ rakoviny inej ako melanóm alebo NKP**, pretože môžete mať vyššie riziko vzniku nekožnej rakoviny, ak užívate Mekinist.

Poradte sa so svojim lekárom, ak si myslíte, že sa vás niektoré z uvedených môže týkať.

Zdravotné ťažkosti, na ktoré si musíte dávať pozor

U niektorých ľudí, ktorí užívajú Mekinist, vzniknú ďalšie zdravotné ťažkosti, ktoré môžu byť závažné. Potrebujete poznať významné príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor.

Krvácanie

Užívanie Mekinistu alebo kombinácie Mekinistu a dabrafenibu môže spôsobiť vážne krvácanie vrátane krvácania do mozgu, zažívacieho systému (ako je žalúdok, konečník alebo črevá), pľúc a ďalších orgánov a môže viesť k úmrtiu. Príznaky môžu zahŕňať:

- bolesť hlavy, závraty alebo pocit slabosti
- krv v stolici alebo čiernu stolicu
- krv v moči
- bolesť žalúdka
- vykašliavanie/vracanie krvi

Ak sa u vás prejaví ktorýkoľvek z týchto príznakov, čo najskôr to **povedzte svojmu lekárovi**.

Horúčka

Užívanie Mekinistu alebo kombinácie Mekinistu a dabrafenibu môže spôsobiť horúčku, hoci je to viac pravdepodobné, ak užívate kombinovanú liečbu (pozri časť 4). V niektorých prípadoch sa u ľudí s horúčkou môžu objaviť nízky krvný tlak, závraty alebo iné príznaky.

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytne horúčka nad 38 °C alebo ak pociťujete nástup horúčky, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi**.

Porucha srdca

Mekinist môže spôsobiť problémy so srdcom alebo zhoršiť existujúce problémy so srdcom (pozri aj „Ťažkosti so srdcom“ v časti 4) u ľudí užívajúcich Mekinist v kombinácii s dabrafenibom.

Ak máte poruchu srdca, povedzte to svojmu lekárovi. Pred začiatkom a počas liečby týmto liekom vám váš lekár urobí vyšetrenia, ktorými overí, či vám srdce správne funguje. Ak pociťujete: búšenie srdca, rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca alebo ak sa u vás objavia závraty, únava, pocit točenia hlavy, namáhavé dýchanie alebo opuch nôh, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi. V prípade potreby sa váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu preruší alebo ju úplne ukončí.

Zmeny na koži, ktoré môžu znamenať novú rakovinu kože

Váš lekár vám skontroluje kožu predtým, ako začnete užívať tento liek a v pravidelných intervaloch počas užívania tohto lieku. Ak si všimnete akékoľvek zmeny na koži počas užívania tohto lieku alebo po liečbe, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi** (pozri tiež časť 4).

Problémy s očami

Počas užívania tohto lieku vám váš lekár musí vyšetrovať oči.

Ak sa u vás počas liečby vyskytne začervenanie a podráždenie očí, rozmazané videnie, bolesť očí alebo iné zmeny videnia, **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi** (pozri aj časť 4).

Mekinist môže spôsobiť problémy s očami vrátane slepoty. Mekinist sa neodporúča, ak ste niekedy mali upchatie žily, ktorá odvádza krv z oka (oklúziu žily sietnice). Ak sa u vás počas liečby vyskytnú nasledujúce príznaky problémov s očami: rozmazané videnie, strata zraku alebo iné zmeny videnia, videnie farebných bodiek alebo videnie svetelných kruhov (videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov), bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi. V prípade potreby sa váš lekár môže rozhodnúť, že vašu liečbu preruší alebo ju úplne ukončí.

Problémy s pečeňou

Mekinist, alebo kombinácia s dabrafenibom, môže spôsobiť problémy s pečeňou, ktoré sa môžu vyvinúť do závažných ochorení ako hepatitída a zlyhanie pečene, ktoré môžu byť smrteľné. váš lekár vás bude pravidelne sledovať. Prejavy toho, že vaša pečeň nemusí správne fungovať, môžu zahŕňať:

- stratu chuti do jedla
- napínanie na vracanie (nauzea)
- vracanie
- bolesť žalúdka (brucha)
- zožltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka)
- tmavo sfarbený moč
- svrbenie kože

Ak sa u vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, čo najskôr **to povedzte svojmu lekárovi**.

Problémy s pľúcami alebo dýchaním

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy s pľúcami alebo dýchaním, vrátane problémov s dýchaním často sprevádzaných suchým kašľom, dýchavičnosťou a únavou. váš lekár môže zariadiť kontrolu funkcie vašich pľúc predtým, ako začnete užívať svoj liek.

Bolesť svalov

Mekinist môže mať za následok poruchu svalov (rabdomyolýza). Ak sa u vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, čo najskôr **to povedzte svojmu lekárovi**:

- bolesť svalov
- tmavý moč v dôsledku poškodenia obličiek

Ak je to nevyhnutné, váš lekár môže rozhodnúť o prerušení alebo úplnom ukončení liečby.

→ **Prečítajte si informácie uvedené pod „Možné závažné vedľajšie účinky“ v časti 4 tejto písomnej informácie pre používateľa.**

Prederavenie žalúdka alebo čreva (perforácia)

Užívanie Mekinistu alebo kombinácie Mekinistu a dabrafenibu môže zvýšiť riziko vzniku prederavenia črevnej steny. Ak máte silné bolesti brucha, čo najskôr to oznámte svojmu lekárovi.

Závažné kožné reakcie

U ľudí užívajúcich Mekinist v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené závažné kožné reakcie. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek zmeny na vašej pokožke (pozri časť 4, kde sú uvedené príznaky, ktoré treba sledovať).

Zápalové ochorenie, ktoré postihuje najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny

Zápalové ochorenie, ktoré postihuje najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny (sarkoidóza). Časté príznaky sarkoidózy môžu zahŕňať kašeľ, dýchavičnosť, opuchnuté lymfatické uzliny, poruchy zraku, horúčku, únavu, bolesť a opuch kĺbov a mäkké hrčky na koži. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov.

Poruchy imunitného systému

Mekinist v kombinácii s dabrafenibom môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť stav (hemofagocytovú lymfohistiocytózu čiže HLH), pri ktorom imunitný systém vytvára príliš veľa buniek bojujúcich proti infekcii nazývaných histiocyty a lymfocyty. Príznaky môžu zahŕňať zväčšenú pečeň a/alebo slezinu, kožnú vyrážku, zväčšenie lymfatických uzlín, ťažkosti s dýchaním, tvorbu krvných podliatin, obličkové anomálie a problémy so srdcom. Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Syndróm z rozpadu nádoru

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi, pretože môže ísť o život ohrozujúci stav: nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalenie moču, zníženie tvorby moču a únava. Tieto príznaky môžu byť spôsobené skupinou metabolických komplikácií, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby rakoviny, a ktoré sú spôsobené produktmi rozpadu odumierajúcich rakovinových buniek (syndróm z rozpadu nádoru, TLS) a môžu viesť k zmenám funkcie obličiek (pozri tiež časť 4).

Deti a dospievajúci

Mekinist sa neodporúča podávať deťom a dospievajúcim, pretože účinky Mekinistu u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Iné lieky a Mekinist

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre predtým, ako začnete liečbu. To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis. Veďte si zoznam liekov, ktoré užívate, aby ste ho mohli ukázať svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, keď dostanete nový liek.

Mekinist a jedlo a nápoje

Je dôležité užívať Mekinist na prázdny žalúdok, pretože jedlo ovplyvňuje spôsob, akým sa liek vstrebáva do tela (pozri časť 3).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Mekinist sa neodporúča používať počas tehotenstva.

- Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Mekinist môže poškodiť plod.
- Ak ste žena, ktorá by mohla otehotnieť, musíte používať spoľahlivý spôsob antikoncepcie (zabránenia počatiu) počas užívania Mekinistu a najmenej 16 týždňov po tom, ako ho prestanete užívať.
- Antikoncepčné lieky obsahujúce hormóny (napríklad vo forme tabliet, injekcií alebo náplastí), nemusia dostatočne účinkovať počas užívania Mekinistu v kombinácii s dabrafenibom. Musíte používať ďalší účinný spôsob antikoncepcie, aby ste počas užívania tejto kombinácie liekov neotehotneli. Poradte sa o tom so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.
- Ak počas užívania Mekinistu predsa otehotníte, bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.

Mekinist sa neodporúča v období dojčenia

Nie je známe, či zložky Mekinistu môžu prejsť do materského mlieka.

Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, musíte to povedať svojmu lekárovi. Odporúča sa, aby ste počas užívania Mekinistu nedojčili. Spolu s vaším lekárom sa rozhodnete, či budete užívať Mekinist, alebo či budete dojčiť.

Plodnosť - muži aj ženy

Mekinist môže narušiť plodnosť mužov aj žien.

Užívanie Mekinistu s dabrafenibom: Dabrafenib môže natrvalo znížiť plodnosť u mužov. Okrem toho muži, ktorí užívajú dabrafenib, môžu mať znížený počet spermií a počet ich spermií sa nemusí vrátiť na normálne hodnoty, keď tento liek prestanú užívať.

Pred začatím liečby dabrafenibom sa porozprávajte so svojím lekárom o možnostiach, ako zlepšiť vaše šance mať deti v budúcnosti.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa účinku tohto lieku na plodnosť, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Mekinist môže mať vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pociťujete únavu alebo slabosť, ak máte problémy so zrakom alebo ak pociťujete nedostatok energie, vyhnite sa vedeniu vozidiel alebo obsluhu strojov.

Opis týchto účinkov môžete nájsť v iných častiach (pozri časť 2) Pre lepšiu orientáciu si prečítajte všetky informácie uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Ak si nie ste niečím istý, porozprávajte sa o tom so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou. Vaše ochorenie, príznaky a liečba môžu tiež ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Mekinist obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Mekinist

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Aké množstvo lieku užívať

Zvyčajná dávka Mekinistu, ktorý sa užíva buď samotný alebo v kombinácii s dabrafenibom, je jedna 2 mg tableta jedenkrát denne. Odporúčaná dávka dabrafenibu, ak sa užíva v kombinácii s Mekinistom, je 150 mg dvakrát denne.

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám zníži dávku, ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky.

Neužívajte väčšiu dávku Mekinistu, ako vám odporučil váš lekár, keďže to môže zvýšiť riziko vzniku vedľajších účinkov.

Ako liek užívať

Tabletu prehltnite vcelku a zapite plným pohárom vody.

Mekinist užívajte jedenkrát denne, na prázdny žalúdok (aspoň 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle).

To znamená, že:

- po užití Mekinistu musíte počkať aspoň 1 hodinu, kým budete jesť.
- po jedle musíte počkať aspoň 2 hodiny, kým užijete Mekinist.

Mekinist užívajte každý deň v približne rovnakom čase.

Ak užijete viac Mekinistu, ako máte

Ak užijete priveľa tabliet Mekinistu, požiadajte o radu svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Ak je to možné, ukážte im balenie Mekinistu a túto písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť Mekinist

Ak ste zabudnutú dávku mali užiť pred menej ako 12 hodinami, užite ju hneď, ako si na to spomeniete.

Ak ste zabudnutú dávku mali užiť pred viac ako 12 hodinami, túto dávku vynechajte a užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte v užívaní tabliet v pravidelnom čase tak, ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Mekinist

Mekinist užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako máte užívať Mekinist v kombinácii s dabrafenibom

- Užívajte Mekinist v kombinácii s dabrafenibom presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Nemeňte svoju dávku alebo neprestávajúce užívať Mekinist alebo dabrafenib, pokiaľ vám to nepovie váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.
- Užívajte **Mekinist jedenkrát denne a dabrafenib dvakrát denne**. Môže byť pre vás dobré si zvyknúť užívať oba lieky každý deň v rovnakom čase. Mekinist sa má užívať **bud'** s rannou dávkou, **alebo** s večernou dávkou dabrafenibu. Medzi dávkami dabrafenibu má byť odstup asi 12 hodín.
- Užívajte Mekinist a dabrafenib na prázdny žalúdok, najmenej jednu hodinu pred jedlom alebo dve hodiny po jedle. Užívajte ich celé a zapite ich plným pohárom vody.
- Ak vynecháte dávku Mekinistu alebo dabrafenibu, užite ju hneď, ako si na to spomeniete: Nenahrádzajte vynechanú dávku a iba užite vašu ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase:
 - Ak je do vašej nasledujúcej dávky Mekinistu, ktorá sa užíva jedenkrát denne, menej ako 12 hodín.
 - Ak je do vašej nasledujúcej dávky dabrafenibu, ktorá sa užíva dvakrát denne, menej ako 6 hodín.
- Ak užijete priveľa Mekinistu alebo dabrafenibu, okamžite sa obráťte na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Ak je to možné, vezmite so sebou tablety Mekinistu a kapsuly dabrafenibu. Ak je to možné, ukážte im balenie Mekinistu a dabrafenibu spolu s písomnou informáciou pre používateľa.
- Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár môže rozhodnúť, aby ste užívali nižšie dávky Mekinistu a dabrafenibu. Užívajte dávky Mekinistu a dabrafenibu presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Možné závažné vedľajšie účinky

Ťažkosti so srdcom

Mekinist môže ovplyvniť spôsob, akým srdce prečerpáva krv. Toto sa pravdepodobnejšie vyskytne u ľudí, ktorí majú existujúci problém so srdcom. Počas užívania Mekinistu vás bude váš lekár kontrolovať kvôli akýmkoľvek problémom so srdcom. Prejavy a príznaky problémov so srdcom zahŕňajú:

- pocit búšenia srdca, rýchleho alebo nepravidelného tlkotu srdca
- závraty
- únavu
- pocit točenia hlavy
- namáhavé dýchanie
- opuch nôh

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, buď po prvýkrát, alebo ak sa zhorší, čo najskôr to **povedzte svojmu lekárovi**.

Vysoký krvný tlak

Mekinist môže spôsobiť vznik alebo zhoršenie vysokého krvného tlaku (hypertenzie). Počas liečby Mekinistom vám váš lekár alebo zdravotná sestra musia kontrolovať krvný tlak. Ak u vás vznikne vysoký krvný tlak, ak sa vám krvný tlak zhorší alebo ak máte silnú bolesť hlavy, pocit točenia hlavy alebo závraty, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

Problémy s krvácaním

Mekinist môže spôsobiť závažné problémy s krvácaním, hlavne s krvácaním do mozgu alebo do žalúdka. Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo zdravotnú sestru a vyhľadajte lekársku pomoc, ak máte akékoľvek nezvyčajné prejavy krvácania zahŕňajúce:

- bolesť hlavy, závraty alebo slabosť
- vykašľovanie krvi alebo krvných zrazenín
- vývratky obsahujúce krv alebo ktoré vyzerajú ako „kávová usadenina“
- červenú alebo čiernu stolicu, ktorá vyzerá ako decht

Problémy s očami (zrakom)

Mekinist môže spôsobiť problémy s očami. Mekinist sa neodporúča, ak ste niekedy mali upchatie žily, ktorá odvádza krv zo sietnice oka (oklúziu žily sietnice). Váš lekár vám môže odporučiť očné vyšetrenie predtým, ako začnete užívať Mekinist a počas toho, ako ho budete užívať. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Mekinist alebo vás pošle na vyšetrenie k špecialistovi, ak u vás vzniknú prejavy a príznaky súvisiace s vaším zrakom, ktoré zahŕňajú:

- stratu zraku
- začervenanie a podráždenie očí
- videnie farebných bodiek
- videnie svetelných kruhov okolo zdrojov svetla (videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov)
- rozmazané videnie

Zmeny na koži

U ľudí užívajúcich Mekinist v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené závažné kožné reakcie (frekvencia neznáma). Ak spozorujete niektorý z nasledujúcich prípadov:

- začervenale škvrny na trupe, ktoré sú kruhovitého alebo terčovitého tvaru s pľuzgierom v strede. Odlupovanie pokožky. Vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách alebo na očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm).
 - rozšírená vyrážka, horúčka a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm reakcie na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi alebo syndróm precitlivenosti na lieky).
- ➔ **prestaňte užívať liek a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.**

Až u 3 zo 100 ľudí užívajúcich Mekinist v kombinácii s dabrafenibom sa môže vyvinúť iný typ rakoviny kože nazývaný *skvamocelulárny karcinóm kože (cuSCC)*. Ďalej sa môže vyvinúť typ rakoviny kože nazývaný *bazocelulárny karcinóm (basal cell carcinoma, BCC)*. Tieto kožné zmeny zvyčajne zostávajú miestne a môžu byť odstránené chirurgicky a liečba Mekinistom a dabrafenibom môže pokračovať bez prerušenia.

Niektorí ľudia užívajúci Mekinist v kombinácii s dabrafenibom si môžu tiež všimnúť, že sa objavili nové melanómy. Tieto melanómy sú zvyčajne odstránené chirurgicky a liečba Mekinistom a dabrafenibom môže pokračovať bez prerušenia.

Váš lekár bude kontrolovať vašu pokožku predtým, ako začnete užívať dabrafenib, a potom ju opäť skontroluje každý mesiac počas užívania dabrafenibu a ešte 6 mesiacov, odkedy ho prestanete užívať. Takto sa zisťuje akákoľvek nová rakovina kože.

Váš lekár bude tiež kontrolovať vašu hlavu, krk, ústa, lymfatické žľazy a budú vám pravidelne robiť vyšetrenie hrudníka a oblasti žalúdka (nazývané CT sken). Môžu vám tiež robiť krvné testy. Tieto kontroly slúžia na zistenie akejkoľvek inej rakoviny, vrátane skvamocelulárneho karcinómu kože, ktorá sa vyvíja vo vnútri vášho tela. Pred začatím a na konci vašej liečby sa tiež odporúčajú panvové (u žien) a análne vyšetrenia.

Mekinist v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom môže spôsobiť vyrážku alebo vyrážku podobnú akné. Riad'te sa pokynmi vášho lekára ohľadom toho, čo máte robiť, aby ste pomohli predísť vyrážke. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov, buď po prvýkrát, alebo ak sa zhoršia, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Bezodkladne sa obráťte na svojho lekára, ak sa u vás vyskytne závažná kožná vyrážka s niektorými z nasledujúcich príznakov: pľuzgiere na koži, pľuzgieriky alebo ranky v ústach, olupovanie kože, horúčka, začervenanie alebo opuch tváre alebo chodidiel.

Ak sa u vás vyskytne akákoľvek kožná vyrážka alebo ak máte vyrážku, ktorá sa zhoršuje, **čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.**

Bolesť svalov

Mekinist môže spôsobiť rozpad svalu (rabdomyolýzu). Povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás prejaví buď po prvýkrát, alebo ak sa zhorší akýkoľvek z týchto príznakov:

- bolesť svalov
- tmavý moč v dôsledku poškodenia obličiek

Problémy s pľúcami alebo s dýchaním

Mekinist môže spôsobiť zápal pľúc (pneumonitídu alebo intersticiálnu chorobu pľúc). Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek nové alebo zhoršujúce sa príznaky problémov s pľúcami alebo s dýchaním zahŕňajúce:

- namáhavé dýchanie
- kašeľ
- únavu

Poruchy imunitného systému

Ak sa u vás vyskytnú viaceré príznaky, napríklad horúčka, opuchnuté lymfatické uzliny, modriny alebo kožná vyrážka, okamžite to povedzte svojmu lekárovi. Môžu to byť prejavy stavu, keď imunitný systém vytvára príliš veľa buniek, ktoré bojujú proti infekcii a nazývajú sa histiocyty a lymfocyty, čo môže spôsobiť rôzne príznaky (hemofagocytová lymfohistiocytóza), pozri časť 2 (častosť výskytu je zriedkavá).

Syndróm z rozpadu nádoru

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite to povedzte svojmu lekárovi: nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalenie moču, zníženie tvorby moču a únava. Môžu to byť prejavy stavu vyplývajúceho z rýchleho rozpadu rakovinových buniek, ktorý môže byť u niektorých ľudí smrteľný (syndróm z rozpadu nádoru alebo TLS), pozri časť 2 (častosť výskytu je neznáma).

Možné vedľajšie účinky u pacientov užívajúcich iba Mekinist

Vedľajšie účinky, ktoré môžete pozorovať, ak užívate Mekinist samotný:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Krvácanie na rôznych miestach tela, ktoré môže byť mierne alebo závažné
- Kašeľ
- Namáhavé dýchanie
- Hnačka
- Napínanie na vracanie (nauzea), vracanie
- Zápcha
- Bolesť brucha
- Suchosť v ústach
- Kožná vyrážka, vyrážka podobná akné, začervenanie tváre, suchá alebo svrbivá koža (pozri aj „Zmeny na koži“ uvedené vyššie v časti 4)
- Nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov
- Nedostatok energie alebo pocit slabosti alebo únavy
- Opuch rúk alebo nôh (periférny edém)
- Horúčka

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými testami

- Nezvyčajné výsledky krvných testov spojených s pečeňou

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Zápal vlasových väčkov v koži
- Poruchy nechťov ako napríklad zmeny nechťových lôžok, bolesť nechťov, infekcia a opuch pokožky okolo nechťov
- Infekcia kože (celulitída)
- Kožná vyrážka s pľuzgiermi naplnenými hnisom (pozri aj „Zmeny na koži“ uvedené vyššie v časti 4)
- Alergická reakcia (precitlivenosť)
- Dehydratácia (nizky obsah vody alebo tekutín v tele)
- Rozmazané videnie
- Opuch okolo očí
- Problémy so zrakom (pozri aj „Problémy s očami (zrakom)“ uvedené vyššie v časti 4)
- Zmeny v spôsobe, akým srdce prečerpáva krv (porucha funkcie ľavej komory srdca) (pozri aj „Ťažkosti so srdcom“ uvedené vyššie v časti 4)
- Srdcový tep nižší, ako je normálna hodnota a/alebo zníženie srdcového tepu
- Ohraničený opuch tkaniva
- Zápal pľúc (pneumonitída alebo intersticiálna choroba pľúc)
- Ranky v ústach alebo vriedky v ústach, zápal slizníc
- Začervenanie kože, praskliny alebo trhliny na koži
- Červené, bolestivé ruky a nohy
- Opuch tváre
- Zápal slizníc
- Pocit slabosti
- Problém s nervami, ktorý môže spôsobiť bolesť, stratu citlivosti alebo brnenie rúk a nôh a/alebo svalovú slabosť (periférna neuropatia)

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými testami

- Znížený počet červených krviniek (anémia), abnormálny výsledok vyšetrenia kreatínfosfokinázy, čo je enzým nachádzajúci sa hlavne v srdci, v mozgu a v kostrových svaloch

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Opuch oka spôsobený presakovaním tekutiny (chorioretinopatia) (pozri aj „Problémy s očami“ (zrakom) uvedené vyššie v časti 4)
- Opuch nervov v zadnej časti oka (edém papily) (pozri aj „Problémy s očami (zrakom)“ uvedené vyššie v časti 4)
- Odlúpenie svetlocitlivej membrány v zadnej časti oka (sietnice) z jej podporných vrstiev (odlúpenie sietnice) (pozri aj „Problémy s očami (zrakom)“ uvedené vyššie v časti 4).
- Upchatie žily, ktorá odvádza krv z oka (oklúzia žily sietnice) (pozri aj „Problémy s očami (zrakom)“ uvedené vyššie v časti 4)
- Menej efektívne prečerpávanie krvi srdcom, čo spôsobuje namáhavé dýchanie, mimoriadnu únavu a opuch členkov a nôh (srdcové zlyhávanie)
- Prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev
- Zápal čriev (kolitída)
- Rozpad svalu, ktorý môže spôsobiť bolesť svalov a poškodenie obličiek (rabdomyolýza)

Neznáme (častosť výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Nepravideľný srdcový tep (atrioventrikulárna blokáda)

Vedľajšie účinky, ak sa Mekinist a dabrafenib užívajú spolu

Ak užívate Mekinist a dabrafenib spolu, môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky uvedené v zozname vyššie, hoci častosť výskytu sa môže zmeniť (zvýšiť alebo znížiť).

Môžu sa tiež u vás objaviť **ďalšie vedľajšie účinky kvôli užívaniu dabrafenibu** v rovnakom čase ako Mekinist v zozname nižšie.

Ak sa u vás prejaví akýkoľvek z týchto príznakov, buď po prvýkrát, alebo ak sa zhorší, čo najskôr to povedzte svojmu lekárovi.

Podrobnosti o vedľajších účinkoch dabrafenibu, ktoré sa môžu u vás objaviť počas užívania tohto lieku, si prečítajte v písomnej informácii dabrafenibu.

Vedľajšie účinky, ktoré môžete pozorovať, ak užívate Mekinist v kombinácii s dabrafenibom, sú nasledujúce:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Zápal nosa a hrdla
- Znížená chuť do jedla
- Bolesť hlavy
- Závraty
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia)
- Krvácanie na rôznych miestach na tele, ktoré môže byť mierne alebo závažné (hemorágia)
- Kašeľ
- Bolesť žalúdka
- Zápcha
- Hnačka
- Napínanie na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie)
- Vyrážka, suchosť kože, svrbenie, začervenanie kože
- Bolesť kĺbov, bolesť svalov alebo bolesť v rukách alebo nohách
- Svalové kŕče
- Nedostatok energie, pocit slabosti
- Triaška
- Opuch rúk alebo nôh (periférny edém)
- Horúčka
- Ochorenie podobné chrípke

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými testami

- Nezvyčajné výsledky krvných testov súvisiacich s pečeňou

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- Infekcie močového systému
- Účinky na kožu vrátane infekcie kože (celulitída), zápalu vlasových vĺčkov v koži, porúch nechťov ako napríklad zmeny nechťového lôžka, bolesti nechťov, infekcie a opuchu nechťovej pokožky, kožných vyrážok s pľuzgiermi naplnenými hnisom, skvamocelulárneho karcinómu kože (typ rakoviny kože), papilómu (typ nádoru kože, ktorý nie je zvyčajne zhubný), výrastky podobné bradaviciam, zvýšená citlivosť kože na slnko (pozri aj „Zmeny na koži“ uvedené vyššie v časti 4)
- Dehydratácia (nízke hladiny vody alebo tekutín)
- Rozmazané videnie, problémy so zrakom, zápal oka (uveitída)
- Menej efektívne pumpovanie srdca
- Nízky tlak krvi (hypotenzia)
- Ohraničený opuch tkaniva
- Dýchavičnosť
- Sucho v ústach
- Zápal alebo vrede v ústach, zápal slizníc
- Problémy podobné akné
- Zhrubnutie vrchnej vrstvy kože (hyperkeratóza), hrubé, šupinaté, alebo chrastovité škvrny na koži (aktinická keratóza), popraskaná alebo potrhovaná koža
- Zvýšené potenie, nočné potenie
- Neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov
- Začervenanie a bolesť dlaní a chodidiel
- Zápal tukovej vrstvy pod kožou (panikulitída)
- Zápal slizníc
- Opuch tváre
- Problém s nervami, ktorý môže spôsobiť bolesť, stratu citlivosti alebo brnenie rúk a nôh a/alebo svalovú slabosť (periférna neuropatia)

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými testami

- Nízke hladiny bielych krviniek
- Pokles počtu červených krviniek (anémia), krvných doštičiek (bunky, ktoré pomáhajú zrážaniu krvi) a istého typu bielych krviniek (leukopénia)
- Nízke hladiny sodíka (hyponatriémia) alebo fosfátov (hypofosfatémia) v krvi
- Zvýšenie hladiny cukru v krvi
- Zvýšenie kreatínfosfokinázy, enzýmu vyskytujúceho sa hlavne v srdci, mozgu a kostrovom svalstve
- Zvýšenie niektorých látok (enzýmov) produkovaných pečeňou

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Vznik novej rakoviny kože (melanóm)
- Kožné výrastky
- Alergické reakcie (precitlivenosť)
- Očné zmeny vrátane opuchu oka spôsobeného presakovaním tekutiny (chorioretinopatia), odlúpenie svetlocitlivej membrány v zadnej časti oka (sietnice) z jej podporných vrstiev (odlúpenie sietnice) a opuchy okolo očí
- Srdcový tep nižší, ako je normálna hodnota a/alebo zníženie srdcového tepu
- Zápal pľúc (pneumonitída)
- Zápal pankreasu
- Zápal čriev (kolitída)
- Zlyhanie obličiek
- Zápal obličiek
- Zápalové ochorenie, ktoré postihuje najmä kožu, pľúca, oči a lymfatické uzliny (sarkoidóza)
- Nepravdivý srdcový tep (atrioventrikulárna blokáda)
- Vysušenie, bolestivé, červené až tmavočervenofialové kožné škvrny alebo vredy, ktoré sa objavujú najmä na ramenách, nohách, tvári a krku, a sú sprevádzané horúčkou (príznaky akútnej febrilnej neutrofilnej dermatózy)

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- Prederavenie (perforácia) žalúdka alebo čriev

Neznáme (častota výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- Zápal srdcového svalu (myokarditída), ktorý môže mať za následok dýchavičnosť, horúčku, búšenie srdca a bolesť v hrudníku
- Zapálená, šupinatá koža (exfoliatívna dermatitída)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Mekinist

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku na fľaške a na škatuľke po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú s vysúšadlom vnútri (malý obal valcového tvaru).

Po otvorení sa fľaška môže uchovávať 30 dní pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Mekinist obsahuje

- Liečivo je trametinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje trametinib dimetylsulfoxid v množstve zodpovedajúcom 0,5 mg alebo 2 mg trametinibu.
- Ďalšie zložky sú
 - Tableta: manitol (E421), mikrokryštalická celulóza (E460), hypromelóza (E464), sodná soľ kroskarmelózy (E468), magnéziumstearát (E470b), natriumlaurylsulfát a koloidný oxid kremičitý (E551).
 - Filmový obal: hypromelóza (E464), oxid titaničitý (E171), makrogol, žltý oxid železitý (E172) (pre 0,5 mg tablety), polysorbát 80 (E433) a červený oxid železitý (E172) (pre 2 mg tablety).

Ako vyzerá Mekinist a obsah balenia

Mekinist 0,5 mg filmom obalené tablety sú žlté, modifikované oválne, dvojvypuklé, s logom spoločnosti na jednej strane a „TT“ na opačnej strane.

Mekinist 2 mg filmom obalené tablety sú ružové, okrúhle, dvojvypuklé, s logom spoločnosti na jednej strane a „LL“ na opačnej strane.

Filmom obalené tablety sa dodávajú v nepriehľadných bielych plastových fľaškách s plastovými uzávermi. Jedna fľaška obsahuje buď 7 alebo 30 tabliet.

Fľašky obsahujú aj silikagélové vysúšadlo v malom obale valcového tvaru. Vysúšadlo sa musí ponechať vo vnútri fľašky a nesmie sa jest'.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
RoonstraÙe 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.