

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mekinist 0,5 mg comprimate filmate
Mekinist 2 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Mekinist 0,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid echivalent cu trametinib 0,5 mg.

Mekinist 2 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid echivalent cu trametinib 2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Mekinist 0,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare galbenă, formă ovală modificată, biconvexe, de aproximativ 5,0 x 9,0 mm, gravate cu sigla companiei pe o față și cu „TT” pe cealaltă față.

Mekinist 2 mg comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare roz, rotunde, biconvexe, de aproximativ 7,6 mm, gravate cu sigla companiei pe o față și cu „LL” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melanom

Trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Trametinib, administrat în monoterapie, nu a demonstrat activitate clinică la pacienții care au prezentat progrese într-o terapie anterioară cu inhibitori BRAF (vezi pct. 5.1).

Tratamentul adjuvant al melanomului

Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Trametinib în asociere cu dabrafenib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu trametinib trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de a lua trametinib, pacienții trebuie să primească confirmarea prezenței mutației BRAF V600 printr-un test validat.

Doze

Doza recomandată de trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg de două ori pe zi.

Durata tratamentului

Se recomandă ca pacienții să continue tratamentul cu trametinib până ce nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la dezvoltarea unui nivel inacceptabil de toxicitate (vezi Tabelul 2). În contextul tratamentului adjuvant al melanomului, pacienții trebuie tratați pentru o perioadă de 12 luni dacă nu are loc recidiva bolii sau dacă nu apare toxicitate inacceptabilă.

Doze omise

În cazul în care se omite o doză, aceasta trebuie administrată numai dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mare de 12 ore.

Dacă este omisă o doză de dabrafenib, când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib, doza de dabrafenib trebuie administrată numai dacă mai sunt peste 6 ore până la următoarea doză.

Modificarea dozei

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita o reducere a dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi Tabelele 1 și 2).

Nu sunt recomandate modificări ale dozei din cauza reacțiilor adverse asociate carcinomului cutanat scuamos (cuSCC) sau melanomului primar nou (a se vedea RCP al dabrafenib pentru detalii suplimentare).

Tabelul 1 Reduceri recomandate ale nivelului de dozare

Nivel de doză	Doză de trametinib În monoterapie sau în asociere cu dabrafenib	Doza de dabrafenib * Numai în asociere cu trametinib
Doza inițială	2 mg o dată pe zi	150 mg de două ori pe zi
Prima reducere a dozei	1,5 mg o dată pe zi	100 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	1 mg o dată pe zi	75 mg de două ori pe zi
A treia reducere a dozei (numai în asociere)	1 mg o dată pe zi	50 mg de două ori pe zi
Nu se recomandă ajustarea dozei de trametinib sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib. Nu se recomandă ajustarea dozei de dabrafenib sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în asociere cu trametinib.		
*Vă rugăm să consultați RCP al dabrafenib, Doze și mod de administrare, pentru instrucțiuni privind dozarea privind tratamentul cu dabrafenib în monoterapie.		

Tabelul 2 Schemă de modificare a dozei în funcție de gradul oricăror reacții adverse (RA) (excluzând febra)

Grad (CTCEA)*	Modificări recomandate ale dozei de trametinib Administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib
Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil)	Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3	Întrerupeți terapia până ce gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
Grad 4	Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până la gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acesteia.
* Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA)	

Când reacțiile adverse la un pacient sunt controlate eficient, se poate lua în considerație din nou creșterea dozei, urmând aceleași etape de dozare aplicate la reducerea acesteia. Doza de trametinib nu trebuie să depășească 2 mg o dată pe zi.

Febră

Dacă temperatura unui pacient este $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tratamentul trebuie întrerupt (tratamentul cu trametinib, atunci când este utilizat în monoterapie, și tratamentul cu trametinib și dabrafenib, atunci când sunt administrate în asociere). În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt la apariția primului simptom al febrei. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum sunt ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica semnele și simptomele infecției și, dacă este necesar, tratați conform ghidurilor în vigoare (vezi pct. 4.4). Administrarea trametinib sau administrarea trametinib și dabrafenib, atunci când sunt utilizate în asociere, trebuie reluată dacă pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin 24 de ore, fie (1) cu aceeași doză, fie (2) cu o treaptă terapeutică inferioară a dozei dacă febra este recidivantă și/sau a fost însoțită de alte simptome severe, inclusiv deshidratare, hipotensiune arterială sau insuficiență renală.

Dacă apar reacții de toxicitate asociate tratamentului când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib, atunci ambele doze trebuie reduse simultan sau întrerupte temporar sau definitiv. Când sunt necesare ajustări ale dozei numai pentru unul dintre cele două tratamente, excepțiile sunt detaliate mai jos pentru uveită, neoplazii non-cutanate cu mutație RAS (în principal, legate de dabrafenib), reducerea fracției de ejeție ventriculară stângă (LVEF), ocluzia venei retiniene (OVR), desprinderea epiteliului pigmentar al retinei (DEPR) și boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (în principal, legate de trametinib).

Excepții privind modificările dozei (în cazurile în care se reduce numai doza uneia dintre terapii) pentru reacții adverse selectate

Uveită

Nu sunt necesare modificări ale dozei în cazul uveitei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oculară. Dacă uveita nu răspunde la terapia oftalmică locală, administrarea dabrafenib trebuie întreruptă până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi administrarea dabrafenib trebuie reluată după ce este redusă cu o treaptă de dozare. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.4).

Neplazii non-cutanate cu mutație RAS

Trebuie avute în vedere beneficiile și riscurile înainte de continuarea tratamentului cu dabrafenib la pacienții cu neoplazie non-cutanată, cu mutație RAS. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă

Trametinib trebuie întrerupt la pacienții cu o scădere asimptomatică, absolută de >10% a FEVS comparativ cu nivelul de bază și fracția de ejeție este sub limita de jos a normalului (LJN) în cadrul instituției (vezi pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Dacă FEVS se redresează, se poate relua tratamentul cu trametinib, dar sub o monitorizare precaută și reducerea dozei cu un nivel (vezi pct. 4.4)

Trametinib trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă de gradul 3 sau 4 sau scădere semnificativă din punct de vedere clinic FEVS, care nu se redresează în 4 săptămâni (vezi pct. 4.4).

Ocluzia venei retiniene (OVR) și dezlipirea epiteliului pigmentar retinian (DEPR)

Dacă pacienții raportează tulburări vizuale noi, precum reducerea vederii centrale, vedere încetoșată sau pierderea văzului în orice moment în timpul terapiei cu trametinib, se recomandă o evaluare oftalmologică imediată. La pacienții diagnosticați cu OVR, tratamentul cu trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, trebuie oprit definitiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Dacă pacientul este diagnosticat cu DEPR, urmați schema de modificare a dozei de trametinib din Tabelul 3 de mai jos (vezi pct. 4.4).

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei de trametinib pentru DEPR

DEPR grad 1	Continuați tratamentul cu o evaluare lunară a retinei până la corectare. În cazul în care DEPR se agravează, urmați instrucțiunile de mai jos și întrerupeți administrarea de trametinib până la 3 săptămâni
DEPR grad 2-3	Întrerupeți administrarea de trametinib până la 3 săptămâni
DEPR grad 2-3 care se ameliorează la gradul 0-1 în 3 săptămâni	Reluați administrarea de trametinib la o doză inferioară (redușă cu 0,5 mg) sau opriți administrarea de trametinib la pacienții cu 1 mg de trametinib pe zi
DEPR grad 2-3 care nu se ameliorează la cel puțin gradul 1 în 3 săptămâni	Oprire definitivă a tratamentului cu trametinib

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Nu trebuie să li se administreze trametinib pacienților suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv pacienților care prezintă simptome și semne pulmonare noi sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuse investigațiilor clinice. Trebuie oprită definitiv administrarea de trametinib la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită legată de tratament. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib în cazurile de BPI sau pneumonită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Nu există date cu privire la acțiunea trametinib la pacienții cu insuficiență renală severă; de aceea, nu se poate determina o necesitate potențială de ajustare a dozei. Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele disponibile dintr-un studiu clinic de farmacologie indică un impact limitat al insuficienței hepatice severe asupra expunerii la trametinib (vezi pct. 5.2). Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib.

Pacienți non-caucazieni

Siguranța și eficacitatea trametinib la pacienții non-caucazieni nu au fost determinate. Nu sunt date disponibile.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară modificarea dozei inițiale la pacienții cu vârstă >65 ani.

Pot fi necesare ajustări mai frecvente ale dozelor (vezi Tabelele 1 și 2 de mai sus) la pacienții cu vârstă >65 ani (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea trametinib comprimate la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Studiile la animalele tinere au evidențiat efecte adverse ale trametinib care nu au fost observate la animalele adulte (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Trametinib trebuie administrat oral cu un pahar plin cu apă. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate și nu trebuie amestecate cu alimente, ci administrate cel puțin cu 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după masă.

Se recomandă administrarea dozei de trametinib la aceeași oră în fiecare zi. Când trametinib și dabrafenib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Dacă pacientul vomită după administrarea trametinib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Vă rugăm să consultați RCP al dabrafenib pentru informații privind modul de administrare când este administrat în asociere cu trametinib.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib, trebuie consultat RCP al dabrafenib înainte de începerea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind avertizările și precauțiile privind tratamentul cu dabrafenib, vă rugăm să consultați RCP al dabrafenib.

Testare BRAF V600

Nu au fost evaluate eficacitatea și siguranța trametinib la pacienții cu melanom testat negativ pentru mutația BRAF V600.

Trametinib administrat în monoterapie comparativ cu inhibitorii BRAF

Monoterapia trametinib nu a fost comparată cu un inhibitor BRAF în cadrul unui studiu clinic la pacienți cu melanom inoperabil sau metastatic și testați pozitiv pentru mutație BRAF V600. În baza comparațiilor între studii, datele asupra ratei de supraviețuire globală și a supraviețuirii fără progresia bolii par să indice o eficacitate similară a trametinib cu inhibitorii BRAF; cu toate acestea, ratele răspunsului general au fost mai joase la pacienții tratați cu trametinib față de cele raportate la pacienții tratați cu inhibitori BRAF.

Trametinib administrat în asociere cu dabrafenib la pacienții cu melanom care au prezentat progresia bolii la administrarea unui inhibitor BRAF

Există date limitate la pacienții cărora li se administrează o asociere de trametinib cu dabrafenib și la care boala a progresat la administrarea anterioară a unui inhibitor BRAF. Aceste date evidențiază faptul că eficacitatea administrării concomitente va fi mai mică la acești pacienți (vezi pct. 5.1). Prin urmare, trebuie avute în vedere alte opțiuni de tratament înainte de administrarea concomitentă la această categorie de pacienți la care s-au administrat anterior inhibitori BRAF. Nu a fost stabilită succesiunea tratamentelor după progresie la administrarea unui inhibitor BRAF.

Neoplazii noi

Pot apărea neoplazii noi, cutanate și non-cutanate, când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib.

Afecțiuni maligne cutanate

Carcinom celular cutanat scuamos (cuSCC)

Au fost raportate cazuri de cuSCC (inclusiv keratoacantom) la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib. Cazurile de cuSCC pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului. Vă rugăm să consultați RCP al dabrafenib (pct. 4.4).

Melanom primar nou

Au fost raportate cazuri de melanom primar nou la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib. Cazurile de melanom primar nou pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului. Vă rugăm să consultați RCP al dabrafenib (pct. 4.4).

Afecțiuni maligne non-cutanate

Pe baza mecanismului său de acțiune, administrarea dabrafenib poate crește riscul apariției neoplaziilor non-cutanate când sunt prezente mutații RAS. Când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib, vă rugăm să consultați RCP al dabrafenib (pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de trametinib în neoplaziile cu mutație RAS când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie

Evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Posibilitatea apariției acestor evenimente la pacienții cu număr scăzut de trombocite (<75 000) nu este stabilită deoarece acești pacienți au fost excluși din studiile clinice. Riscul apariției hemoragiei poate crește la administrarea concomitentă de terapii antitrombotice sau anticoagulante. Dacă are loc o hemoragie, pacienții trebuie tratați conform indicațiilor clinice.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă

S-a raportat că trametinib scade FEVS, când este administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, perioada mediană până la instalarea insuficienței ventriculare stângi, insuficienței cardiace și scăderii FEVS a fost între 2 și 5 luni.

Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu funcție ventriculară stângă diminuată. Pacienții cu insuficiență ventriculară stângă, clasele funcționale II, III sau IV conform New York Heart Association, sindrom coronarian acut în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate cu semnificație clinică și hipertensiune necontrolată au fost excluși din studiile clinice; siguranța utilizării în cadrul acestor populații este așadar necunoscută. FEVS trebuie evaluată la toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu trametinib, la o lună de la începerea terapiei și apoi la intervale de aproximativ 3 luni pe durata tratamentului (vezi pct. 4.2 cu privire la modificarea dozei).

La pacienții cărora li s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib, au existat raportări ocazionale de disfuncție ventriculară stângă severă, acută, cauzată de miocardită. La întreruperea tratamentului s-a observat recuperarea completă. Medicii trebuie să avertizeze pacienții care prezintă semne sau simptome cardiace noi sau agravate cu privire la posibilitatea apariției miocarditei.

Pirexie

A fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Incidența și severitatea febrei sunt crescute la administrarea concomitentă (vezi RCP al dabrafenib, pct. 4.4). La pacienții cărora li s-a administrat trametinib administrat concomitent cu dabrafenib, febra poate fi însoțită de rigiditate severă, deshidratare și hipotensiune care, în unele cazuri, pot duce la insuficiență renală acută.

Tratamentul (tratamentul cu trametinib atunci când este utilizat în monoterapie, și tratamentul cu trametinib și dabrafenib, atunci când sunt administrate în asociere) trebuie întrerupt dacă temperatura pacientului este $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vezi pct. 5.1). În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt la primul simptom al febrei. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum sunt ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica semne și simptome ale unei infecții. Tratamentul poate fi reluat după rezolvarea febrei. Dacă febra este asociată cu alte semne sau simptome severe, tratamentul trebuie reluat la o doză redusă odată ce febra a dispărut și dacă statusul clinic este adecvat (vezi pct. 4.2).

Hipertensiune arterială

S-au raportat creșteri ale tensiunii arteriale asociate cu trametinib, administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib, la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială pre-existentă (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie măsurată la evaluarea inițială și monitorizată pe durata tratamentului cu trametinib și controlarea hipertensiunii arteriale prin terapie standard, dacă este cazul.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Într-un studiu clinic de fază III, 2,4% (5/211) dintre pacienții tratați cu trametinib administrat în monoterapie au dezvoltat BPI sau pneumonită; toți cei cinci pacienți au avut nevoie de spitalizare. Perioada medie până la primele simptome de BPI sau pneumonită a fost de 160 zile (interval: 60 până la 172 zile). În studiile MEK115306 și MEK116513, <1% (2/209), respectiv 1% (4/350) dintre pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib au prezentat pneumonită sau BPI (vezi pct. 4.8).

Trametinib nu trebuie administrat pacienților suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv pacienților care prezintă simptome și constatări pulmonare noi sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuse investigațiilor clinice. Administrarea de trametinib trebuie oprită definitiv la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită legată de tratament (vezi pct. 4.2). Dacă trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib, atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Tulburări de vedere

Afecțiuni asociate cu tulburări de vedere, inclusiv DEPR și OVR, pot apărea în administrarea trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib. Simptome cum sunt vedere încețoșată, acuitate redusă și alte fenomene vizuale au fost raportate în studiile clinice cu trametinib (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, au fost raportate, de asemenea, uveită și iridociclită la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib.

Trametinib nu este recomandat la pacienții cu antecedente OVR. Siguranța trametinib la subiecții cu factori de predispunere la OVR, inclusiv glaucom necontrolat sau hipertensiune oculară, hipertensiune necontrolată, diabet zaharat necontrolat sau antecedente de sindrom de hipervâscozitate sau hipercoagulare nu a fost determinată.

Dacă pacienții raportează tulburări de vedere recent instalate, cum sunt vedere centrală diminuată, vedere încețoșată sau pierderea vederii în orice moment pe durata terapiei cu trametinib, se recomandă o evaluare oftalmologică imediată. Dacă diagnosticul este DEPR, trebuie urmată schema de modificare a dozei din Tabelul 3 (vezi pct. 4.2); dacă se stabilește diagnosticul de uveită, vă rugăm să consultați RCP-ul dabrafenib, pct. 4.4. La pacienții diagnosticați cu OVR, tratamentul cu trametinib trebuie oprit definitiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib după stabilirea diagnosticului de OVR sau DEPR. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Erupții cutanate tranzitorii

Au fost observate erupții cutanate tranzitorii la circa 60% dintre pacienți în studiile cu trametinib în monoterapie și la aproximativ 24% dintre pacienți când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor cazuri au fost de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea sau reducerea dozei.

Rabdomioliză

A fost raportată rabdomioliză la pacienții cărora li s-a administrat trametinib administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). În unele cazuri, pacienții au putut continua administrarea trametinib. În mai multe cazuri severe, au fost necesare spitalizare, întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului cu trametinib sau administrării concomitente de trametinib și dabrafenib. Semnele sau simptomele rabdomiolizei necesită o evaluare clinic adecvată și tratament conform indicațiilor.

Insuficiență renală

Insuficiența renală a fost identificată la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib în studiile clinice. Vă rugăm să consultați RCP-ul dabrafenib (pct. 4.4).

Pancreatită

A fost raportată pancreatită la pacienții tratați cu trametinib administrat în asociere cu dabrafenib în studiile clinice. Vă rugăm să consultați RCP-ul dabrafenib (pct. 4.4).

Evenimente hepatice

În cadrul studiilor clinice cu trametinib, administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8), au fost raportate reacții hepatice adverse. Se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib. Monitorizarea hepatică poate fi continuată și după aceea conform indicațiilor clinice.

Insuficiență hepatică

Deoarece metabolismul și excreția biliară sunt traseele principale de eliminare a trametinib-ului, administrarea acestuia trebuie asumată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 5.2)

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP)

Embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă pot apărea când trametinib este utilizat în asociere cu dabrafenib. Dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă, cum sunt dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor, aceștia trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

Reacții adverse cutanate grave

În timpul terapiei asociate cu dabrafenib/trametinib, au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate grave (RACG), inclusiv sindromul Stevens-Johnson, și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să fie atenționați cu privire la semne și simptome și monitorizați cu atenție cu privire la reacțiile cutanate. Dacă apar semnele și simptomele RACS, se va întrerupe administrarea dabrafenib și trametinib.

Tulburări gastro-intestinale

Colita și perforația gastro-intestinală, inclusiv evoluție letală, au fost raportate la pacienții la care se administrează trametinib în monoterapie și în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu trametinib în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu factori de risc de apariție a perforației gastro-intestinale, inclusiv antecedente de diverticulită, metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal și administrare concomitentă de medicamente care implică risc recunoscut de perforație gastro-intestinală.

Sarcoidoză

La unii pacienți tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib au fost raportate cazuri de sarcoidoză, cele mai multe afectând pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici. În majoritatea cazurilor a fost menținut tratamentul cu trametinib și dabrafenib. În cazul diagnosticării cu sarcoidoză, trebuie avut în vedere un tratament relevant. Este important ca sarcoidoza să nu fie interpretată eronat ca fiind o progresie a bolii.

Limfohistiocitoză hemofagocitară

În experiența după punerea pe piață, limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost observată la pacienții tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib. Se recomandă precauție în cazul în care trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Dacă LHH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de trametinib și dabrafenib și trebuie început tratamentul pentru LHH.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi fatală, a fost asociată cu utilizarea trametinibului în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru SLT includ o încărcătură tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Pacienții cu factori de risc pentru SLT trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie luată în considerare hidratarea profilactică. SLT trebuie tratat prompt, conform indicațiilor clinice.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra trametinib

Deoarece trametinib este metabolizat predominant prin deacetilare mediată de enzime hidrolitice (de exemplu, carboxil-esteraze), este improbabil ca procesele sale farmacocinetice să fie afectate de alți agenți prin interacțiuni metabolice (vezi pct. 5.2). Interacțiunile cu alte medicamente prin intermediul acestor enzime hidrolitice nu pot fi excluse și ar putea influența expunerea la trametinib.

Trametinib este un substrat *in vitro* al transportorului de eflux P-gp. Deoarece nu se poate exclude că inhibarea potentă a P-gp hepatică poate determina concentrații crescute ale trametinib, se recomandă precauție când se administrează concomitent trametinib cu medicamente care sunt inhibitori potenți ai P-gp (de exemplu, verapamil, ciclosporină, ritonavir, chinidină, itraconazol).

Efectele trametinib asupra altor medicamente

În baza datelor *in vitro* și *in vivo*, este improbabil ca trametinib să afecteze semnificativ procesele farmacocinetice ale altor medicamente prin intermediul interacțiunii cu enzimele CYP sau transportorii (vezi pct. 5.2). Trametinib poate conduce la inhibarea temporară a substraturilor BCRP (de ex. pitavastatină) în intestine, care poate fi minimalizată cu o doză decalată (la 2 ore distanță) a acestor agenți și trametinib.

Pe baza datelor clinice, nu se anticipează pierderea eficacității contraceptivelor hormonale atunci când acestea se administrează în asociere cu trametinib în monoterapie (see section 5.2).

Administrarea concomitentă cu dabrafenib

Când trametinib este administrat concomitent cu dabrafenib, vezi pct. 4. și 4.5 din RCP-ul dabrafenib cu privire la interacțiuni.

Efectele alimentației asupra trametinib

Pacienții trebuie să ia trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, cu cel puțin o oră înainte de masă sau la două ore după masă din cauza efectelor alimentelor asupra absorbției trametinib (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la femei

Pacientele aflate la vârstă fertilă trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficiente pe durata tratamentului cu trametinib și timp de 16 săptămâni după întreruperea acestuia.

Utilizarea dabrafenib poate determina reducerea eficacității contraceptivelor hormonale, prin urmare, trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, cum este o metodă de tip barieră, când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. A se consulta RCP-ul dabrafenib pentru informații suplimentare.

Sarcina

Nu există studii corespunzătoare sau bine controlate asupra trametinib la femeile gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate reproductivă (vezi pct. 5.3). Trametinib nu trebuie administrat femeilor gravide. Dacă se întrebuințează trametinib în timpul sarcinii sau dacă o pacientă rămâne gravidă pe durata tratamentului cu trametinib, aceasta trebuie informată cu privire la riscurile posibile asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trametinib se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman, riscul pentru sugari nu poate fi exclus. Trametinib nu trebuie administrat femeilor care alăptează. Trebuie să se ia decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe tratamentul cu trametinib, luând în calcul beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea

Nu există date pentru trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, privind fertilitatea la om. Nu s-au efectuat studii de fertilitate la animale, dar s-au observat efecte adverse la nivelul organelor feminine de reproducere (vezi pct. 5.3). Trametinib poate afecta fertilitatea la om.

Bărbații care iau trametinib administrat în asociere cu dabrafenib

Au fost observate efecte asupra spermatogenezei la animalele cărora li s-a administrat dabrafenib. Pacienții de sex bărbătesc care au luat trametinib în asociere cu dabrafenib trebuie informați cu privire la posibilul risc de afectare a spermatogenezei, care poate fi ireversibilă. A se vedea RCP-ull dabrafenib pentru informații suplimentare.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trametinib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului și de profilul reacțiilor adverse atunci când se discută capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini ce necesită abilități de judecată, motorii sau cognitive. Pacienții trebuie informați cu privire la potențialul de oboseală, amețală sau probleme de vedere care ar putea afecta aceste activități.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța trametinib administrat în monoterapie a fost evaluată pe un grup de siguranță integrat de 329 pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600, inoperabil sau metastatic, tratați cu trametinib 2 mg o dată pe zi în studiile MEK114267, MEK113583 și MEK111054. Dintre aceștia, 211 au fost tratați cu trametinib pentru melanom cu mutație BRAF V600 în studiul de fază III, deschis, randomizat MEK114267 (METRIC) (vezi pct. 5.1). Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 20\%$) pentru trametinib au fost erupții cutanate tranzitorii, diaree, oboseală, edem periferic, greață și dermatită acneiformă.

Siguranța trametinib administrat în asociere cu dabrafenib a fost evaluată în grupul de siguranță integrat ce a cuprins 1 076 pacienți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600, melanom de stadiu III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă (tratament adjuvant) și NSCLC în stadiu avansat, tratați cu trametinib 2 mg o dată pe zi și dabrafenib 150 mg de două ori pe zi. Dintre acești pacienți, 559 au fost tratați cu combinația pentru melanom cu mutație BRAF V600 în două studii randomizate, de fază III, MEK115306 (COMBI-d), 435 au fost tratați cu combinația de tratament adjuvant de stadiul III pentru melanom cu mutație BRAF V600, melanom cu mutație după rezecție completă într-un studiu randomizat, de fază III, BR115532 (COMBI-AD) și MEK116513 (COMBI-v) și 82 au fost tratați cu combinația pentru NSCLC cu mutație BRAF V600, într-un studiu cu mai multe cohorte, nerandomizat, de fază II, BR113928 (vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență $\geq 20\%$) pentru trametinib în asociere cu dabrafenib au fost febră, fatigabilitate, greață, frisoane, cefalee, diaree, vărsături, artralgie și erupții cutanate tranzitorii.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate cu trametinib, obținute din studii clinice și din supravegherea după punerea pe piață, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru tratamentul cu trametinib în monoterapie (Tabelul 4) și pentru trametinib în asociere cu dabrafenib (Tabelul 5).

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos utilizând clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Pentru clasificarea frecvenței s-a utilizat următoarea convenție:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ până la $<1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1\ 000$ până la $<1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ până la $<1/1\ 000$
Foarte rare	$<1/10\ 000$
Cu frecvență necunoscută	(care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Categoriile au fost alocate în baza valorilor absolute de frecvență din datele studiului clinic. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacții adverse la trametinib în monoterapie

Aparate, sisteme și organe	Frecvență (toate gradele)	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente	Foliculită
		Paronichie
		Celulită
		Erupții cutanate pustulare
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate ^a
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Neuropatie periferică (inclusiv neuropatie senzorială și motorie)
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încetoșată
		Edem periorbital
		Tulburări de vedere
	Mai puțin frecvente	Corioretinopatie
		Edem papilar
		Dezlipire de retină
		Ocluzia venei retiniene
Tulburări cardiace	Frecvente	Insuficiență ventriculară stângă
		Scăderea fracției de ejeecție
		Bradicardie
	Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Bloc atrioventricular ^b
	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
		Hemoragie ^c
	Frecvente	Limfedem
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
		Dispnee
	Frecvente	Pneumonită
	Mai puțin frecvente	Boală pulmonară interstițială
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
		Greață
		Vomă
		Constipație
		Dureri abdominale
		Xerostomie
	Frecvente	Stomatită
	Mai puțin frecvente	Perforație gastro-intestinală
		Colită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
		Dermatită acneiformă
		Piele uscată
		Prurit
		Alopecie
	Frecvente	Eritem
		Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantară
		Fisuri cutanate
		Piele crăpată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Oboseală
		Edem periferic
		Pirexie
	Frecvente	Edem facial
		Inflamații ale mucoasei
Investigații	Foarte frecvente	Aspartat aminotransferază crescută
	Frecvente	Alanin aminotransferază crescută
		Fosfatază alcalină în sânge crescută
		Creatin fosfokinază în sânge crescută

^a Poate prezenta simptome cum sunt febră, erupții cutanate tranzitorii, valori crescute ale transaminazelor și tulburări de vedere.

^b Inclusiv bloc atrioventricular complet.

^c Evenimentele includ, fără a se limita la următoarele: epistaxis, hematochezie, sângerări gingivale, hematurie și hemoragii rectale, hemoroidale, gastrice, vaginale, conjunctivale, intracraniene și post-procedurale.

Tabelul 5 Reacții adverse la trametinib în asociere cu dabrafenib

Aparate, sisteme și organe	Frecvență (toate gradele)	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Frecvente	Infecție a căilor urinare
		Celulită
		Foliculită
		Panarițiu
		Erupții cutanate tranzitorii pustulare
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Frecvente	Carcinom celular cutanat scuamos ^a
		Papilom ^b
		Keratoză seboreică
	Mai puțin frecvente	Melanom primar nou ^c
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Acrochordon (fibroma pendulum)
		Neutropenie
		Anemie
		Trombocitopenie
		Leucopenie

Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate ^d
		Sarcoidoză
	Rare	Limfohistiocitoză hemofagocitară
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Apetit alimentar scăzut
	Frecvente	Deshidratare
		Hiponatremie
		Hipofosfatemie
		Hiperglicemie
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de liză tumorală
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
		Amețeli
	Frecvente	Neuropatie periferică (inclusiv neuropatie senzorială și motorie)
Tulburări oculare	Frecvente	Vedere încetșată
		Tulburări de vedere
		Uveită
	Mai puțin frecvente	Corioretinopatie
		Desprindere retiniană
		Edem periorbital
Tulburări cardiace	Frecvente	Fracție de ejeție ventriculară redusă
	Mai puțin frecvente	Bloc atrioventricular ^e
		Bradicardie
	Cu frecvență necunoscută	Miocardită
Tulburări vasculare	Foarte frecvente	Hipertensiune arterială
		Hemoragie ^f
	Frecvente	Hipotensiune arterială
	Frecvente	Limfoedem
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee
	Mai puțin frecvente	Pneumonită
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Durere abdominală ^g
		Constipație
		Diaree
		Greață
		Vărsături
	Frecvente	Xerostomie
		Stomatită
	Mai puțin frecvente	Pancreatită
		Colită
	Rare	Perforație gastro-intestinală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Xerodermie
		Prurit
		Erupții cutanate tranzitorii
		Dermatită acneiformă
		Eritem ^h
	Frecvente	Dermatită acneiformă
		Keratoză actinică
		Sudorație nocturnă
		Hiperkeratoză
		Alopecie
		Sindrom eritrodizesteziic palmo-plantar
		Leziune cutanată
		Hiperhidroză
		Paniculită
		Fisuri cutanate
Fotosensibilitate		
Mai puțin frecvente	Dermatoză neutrofilică febrilă acută	
Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson	
	Reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice	
	Dermatită exfoliativă generalizată	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie
		Mialgie
		Dureri la nivelul extremităților
		Spasme musculare ⁱ
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală
		Nefrită
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate
		Frisoane
		Astenie
		Edem periferic
		Febră
		Boală asemănătoare gripei
	Frecvente	Inflamația mucoaselor
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale alanin aminotransferazei
		Valori crescute ale aspartat aminotransferazei
	Frecvente	Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine
		Valori crescute ale gamma-glutamyltransferazei
		Valori crescute ale creatin fosfokinazei
Profilul de siguranță din cadrul MEK116513 este, în general, similar cu cel din MEK115306, cu următoarele excepții: 1) Următoarele reacții adverse fac parte dintr-o categorie de frecvență mai mare în comparație cu MEK115306: spasm muscular (foarte frecvente); insuficiență renală și limfedem (frecvente); insuficiență renală acută (mai puțin frecvente); 2) Următoarele reacții adverse au apărut în cadrul MEK116513, dar nu și în MEK115306: insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, boală pulmonară interstițială (mai puțin frecvente); 3) Următoarele reacții adverse au apărut în cadrul MEK116513 și BRF115532, dar nu și în MEK115306 și BRF113928: rabdomioliză (mai puțin frecvente). ^a Carcinom celular cutanat scuamos (cuSCC): SCC, SCC cutanat, SCC <i>in situ</i> (boala Bowen) și keratoacantom ^b Papilom, papilom cutanat ^c Melanom malign, melanom malign metastatic și melanom superficial extins, de stadiu III ^d Include hipersensibilitate la medicamente ^e Inclusiv bloc atrioventricular complet ^f Hemoragie cu diverse localizări, inclusiv hemoragie intracraniană și hemoragie letală ^g Durere în etajul abdominal superior și în etajul abdominal inferior ^h Eritem, eritem generalizat ⁱ Spasme musculare, rigiditate musculoscheletică		

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Neoplazii noi

Pot apărea neoplazii noi, cutanate și non-cutanate, când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib. Vă rugăm să consultați RCP-ul dabrafenib.

Hemoragie

Evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib. Cele mai multe dintre evenimentele hemoragice au fost ușoare. Au avut loc hemoragii intracraniene letale în grupul de siguranță integrat în care s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib la <1% (8/1 076) dintre pacienți. Timpul median până la prima apariție a evenimentelor hemoragice pentru asocierea trametinib și dabrafenib a fost de 94 zile în studiile de fază III incluzând pacienți cu melanom și de 75 zile în studiul privind NSCLC la pacienții, cărora li s-a administrat tratament antineoplazic anterior.

Riscul apariției hemoragiei poate crește la administrarea concomitentă de terapii antitrombocitare sau anticoagulante. Dacă are loc o hemoragie, se administrează tratament conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă

S-a raportat că trametinib reduce FEVS, când este administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib. În studiile clinice, perioada mediană până la instalarea insuficienței ventriculare stângi, insuficienței cardiac și a scăderii FEVS a fost între 2 și 5 luni. În grupul de siguranță integrat la care s-a administrat trametinib în asociere cu dabrafenib,, a fost raportată LVEF redusă la 6% (65/1 076) dintre pacienți, majoritatea cazurilor fiind asimptomatice și reversibile. Pacienții cu LVEF mai redus decât limita normală inferioară standard a nu au fost incluși în studiile clinice cu trametinib. Trametinib trebuie folosit cu precauție la pacienții cu afecțiuni care ar putea influența funcția ventriculară stângă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Febră

A fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu trametinib în monoterapie și administrat în asociere cu dabrafenib; cu toate acestea, incidența și severitatea febrei sunt crescute la administrarea concomitentă. Vă rugăm să consultați RCP, pct. 4.4 și 4.8, pentru dabrafenib.

Evenimente hepatice

Au fost raportate reacții adverse hepatice în studiile clinice cu trametinib administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib. Dintre reacțiile adverse hepatice, valorile crescute ale ALT și AST au fost cele mai frecvente evenimente, majoritatea fiind de gradul 1 sau 2. Pentru trametinib în monoterapie, peste 90% din aceste evenimente hepatice au apărut în primele 6 luni de tratament. Evenimentele hepatice au fost depistate în studiile clinice, cu monitorizare la intervale de patru săptămâni. Se recomandă ca pacienților care iau tratament cu trametinib în monoterapie sau administrat în asociere cu dabrafenib să li se monitorizeze funcția hepatică la intervale de patru săptămâni, timp de 6 luni. Monitorizarea funcției hepatice poate continua ulterior conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.4).

Hipertensiune arterială

S-au raportat creșteri ale tensiunii arteriale asociate cu trametinib, administrat în monoterapie și în asociere cu dabrafenib, la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială pre-existentă. Tensiunea arterială trebuie măsurată la evaluarea inițială și monitorizată pe durata tratamentului, cu o controlare a hipertensiunii arteriale prin terapie standard, dacă este cazul (vezi pct. 4.4).

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Pacienții tratați cu trametinib sau în asociere cu dabrafenib pot dezvolta BPI sau pneumonită. Trametinib nu trebuie administrat pacienților suspecți de BPI sau pneumonită, inclusiv pacienților care prezintă simptome și constatări pulmonare noi sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuse investigațiilor clinice. Administrarea trametinib trebuie oprită definitiv la pacienții diagnosticați cu BPI sau pneumonită legată de tratament (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Tulburări de vedere

Afecțiuni asociate cu tulburări de vedere, inclusiv DEPR și OVR, au fost observate în administrarea trametinib. Simptome cum sunt vedere încețoșată, acuitate redusă și alte tulburări de vedere au fost raportate în studiile clinice cu trametinib (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Erupții cutanate tranzitorii

Au fost observate erupții cutanate tranzitorii la circa 60% dintre pacienți când li s-a administrat medicamentul în monoterapie și la circa 24% dintre pacienți în studiile cu trametinib și asociere cu dabrafenib, în grupul de siguranță integrat. Majoritatea acestor cazuri au fost de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea sau reducerea dozei. (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Rabdomioliză

Rabdomioliza a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat trametinib, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib. Semnele sau simptomele de rabdomioliză trebuie să justifice o evaluare clinică și un tratament adecvat, conform indicațiilor (vezi pct. 4.4).

Pancreatită

A fost raportată pancreatită la administrarea dabrafenib în asociere cu trametinib. Vă rugăm să consultați RCP-ul dabrafenib.

Insuficiență renală

A fost raportată insuficiența renală la administrarea dabrafenib în asociere cu trametinib. Vă rugăm să consultați RCP-ul dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

În studiul de fază III cu trametinib la pacienți cu melanom inoperabil sau metastatic (n=211), 49 pacienți (23%) erau cu vârsta ≥ 65 ani, iar 9 pacienți (4%) aveau vârsta ≥ 75 ani. Procentul de pacienți care au prezentat reacții adverse (RA) și reacții adverse severe (RAS) a fost similar cu numărul pacienților cu vârsta < 65 ani și al celor ≥ 65 ani. Pacienții cu vârsta ≥ 65 ani au prezentat o probabilitate mai ridicată de RA care să determine oprirea definitivă a tratamentului, reducerea dozei și întreruperea dozei față de cei cu vârsta < 65 ani.

În grupul de siguranță integrat în care trametinib a fost administrat în asociere cu dabrafenib (n = 1 076) 265 pacienți (25%) au avut vârste de ≥ 65 ani; 62 pacienți (6%) au avut vârste de ≥ 75 ani. Procentul de pacienți care au prezentat RA a fost similar celui al persoanelor cu vârste < 65 ani și celui al persoanelor cu vârste ≥ 65 ani în toate studiile. La pacienții cu vârste ≥ 65 ani, prezentarea de RAS și RA care au dus la întreruperea definitivă a administrării medicamentului, reducerea dozei și întreruperea administrării a fost mai probabilă decât la pacienții cu vârste < 65 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2). Trametinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Trametinib administrat în asociere cu dabrafenib la pacienții cu metastaze cerebrale

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente de trametinib și dabrafenib au fost evaluate într-un studiu deschis, de fază II, cu mai multe cohorte la pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600 care a metastazat la nivel cerebral. Profilul de siguranță observat la acești pacienți pare să corespundă profilului de siguranță integrat al acestei asocieri medicamentoase.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studiile clinice cu trametinib administrat în monoterapie s-a raportat un caz de supradozaj accidental; o doză unică de 4 mg. Nu au fost raportate EA după acest eveniment de supradozaj cu trametinib. În studiile clinice privind administrarea concomitentă de trametinib și dabrafenib, 11 pacienți au raportat supradozaj cu trametinib (4 mg); nu au fost raportate reacții adverse severe. Nu există un tratament specific pentru supradozaj. În caz de supradozaj, trebuie inițiată terapia de suport, cu monitorizarea necesară, dacă este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitor de protein kinază, inhibitori de protein-kinază activată de mitogeni (MEK), cod ATC: L01EE01

Mecanism de acțiune

Trametinib este un inhibitor alosteric, reversibil, cu grad ridicat de specificitate, al kinazei 1 reglate prin semnal extracelular activat de mitogeni (MEK1), al activării MEK 2 și al activității kinazice. Proteinele MEK sunt componente ale căii kinazei reglate prin semnal extracelular (ERK). În melanom și alte tipuri de cancer, această cale este adesea activată de forme BRAF care au suferit mutații și care activează MEK. Trametinib inhibă activarea MEK de către BRAF și activitatea MEK kinazică. Trametinib inhibă creșterea liniilor celulare ale melanomului cu BRAF V600 mutant și demonstrează efecte antitumorale în modelele animale ale melanomului cu BRAF V600 mutant.

Administrarea concomitentă cu dabrafenib

Dabrafenib este un inhibitor al kinazelor RAF. Mutațiile oncogene ale BRAF determină activarea constitutivă a căilor RAS/RAF/MEK/ERK. Astfel, trametinib și dabrafenib inhibă două kinaze pe această cale, MEK și RAF și, prin urmare, asocierea asigură inhibarea concomitentă a căii.

Administrarea concomitentă de trametinib cu dabrafenib a evidențiat activitate antitumorală în liniile de celule ale melanomului cu mutații BRAF V600 *in vitro* și întârzie apariția rezistenței *in vivo* la xenogrefele din melanomul cu mutații BRAF V600.

Determinarea prezentei mutației BRAF

Înainte de a lua trametinib sau administrare concomitentă cu dabrafenib, pacienților trebuie să li se confirme formațiunea tumorală cu mutație BRAF V600 pozitivă prin intermediul unui test validat.

În studiile clinice s-a realizat o testare centralizată pentru mutația BRAF V600, folosind un test pentru mutația BRAF, asupra celor mai recente mostre tumorale disponibile. Tumora primară sau tumora dintr-o zonă metastatică a fost testată prin intermediul unui test de reacție în lanț a polimerazei (PCR), dezvoltat de Response Genetics Inc. Testul a fost special creat pentru a diferenția mutațiile V600E și V600K. Numai pacienții cu tumori care prezentau mutația BRAF V600E sau V600K au fost eligibili pentru participarea la studiu.

Ulterior, toate mostrele provenite de la pacienți au fost testate din nou prin intermediul testului validat THxID BRAF de la bioMerieux (bMx), care are marcajul CE. Testul bMx THxID BRAF este un test cu RLP specifică anumitor alele, efectuat pe ADN extras din țesut tumoral FFIP (fixat în formol și inclus în parafină). Testul a fost creat pentru a detecta mutațiile BRAF V600E și V600K cu o sensibilitate ridicată (până la 5% din secvența V600E și V600K pe un fond de secvență tipică (wild-type) folosind ADN extras din țesut FFIP). Studiile non-clinice și clinice cu analize retrospective bidirecționale Sanger de secvențiere au arătat că testul detectează, de asemenea, cu o sensibilitate mai scăzută, mutațiile mai puțin frecvente BRAF V600D și V600E/K601E. Dintre mostrele disponibile din studiile non-clinice și clinice (n=876), care au fost testate pozitiv pentru mutații cu ajutorul testului THxID BRAF și, ulterior, analizate prin secvențiere folosind metoda de referință, specificitatea testului a fost de 94%.

Efecte farmacodinamice

Trametinib a inhibat nivelurile de ERK fosforilat în liniile celulare tumorale de melanom cu mutație BRAF și modelele de melanom cu heterogrefe.

La pacienții care prezintă melanom cu mutație BRAF și NRAS, administrarea trametinib a condus la modificări dependente de doză ale biomarkerilor tumorali, inclusiv inhibarea ERK fosforilat, inhibarea Ki67 (marker de proliferare celulară) și creșteri ale p27 (marker de apoptoză). Concentrațiile medii de trametinib observate în urma administrării repetate a dozei de 2 mg o dată pe zi depășesc concentrațiile preclinice țintă în intervalul de doze de 24 ore, oferind astfel o inhibare susținută a căii MEK.

Eficacitate și siguranță clinică

Melanom inoperabil sau metastatic

În studiile clinice au fost incluși numai pacienți cu melanom cutanat. Eficacitatea la pacienții cu melanom ocular sau melanom de mucoasă nu a fost evaluată.

• Trametinib administrat concomitent cu dabrafenib

Pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament

Eficacitatea și siguranța dozei recomandate de trametinib (2 mg o dată pe zi), administrat în asociere cu dabrafenib (150 mg de două ori pe zi), pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600, au fost studiate în două studii de fază III și un studiu de fază I/II, de susținere.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, care a comparat asocierea de dabrafenib și trametinib cu administrarea concomitentă de dabrafenib și placebo ca terapie de primă linie la pacienții cu melanom cutanat inoperabil (stadiul IIIC) sau metastatic (stadiul IV), cu mutație BRAF V600E/K. Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), cu un criteriu final secundar major de supraviețuire totală (ST). Participanții au fost clasificați după nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) (>limita normal superioară (LNS) comparativ cu ≤ LNS și mutația BRAF (V600E comparativ cu V600K).

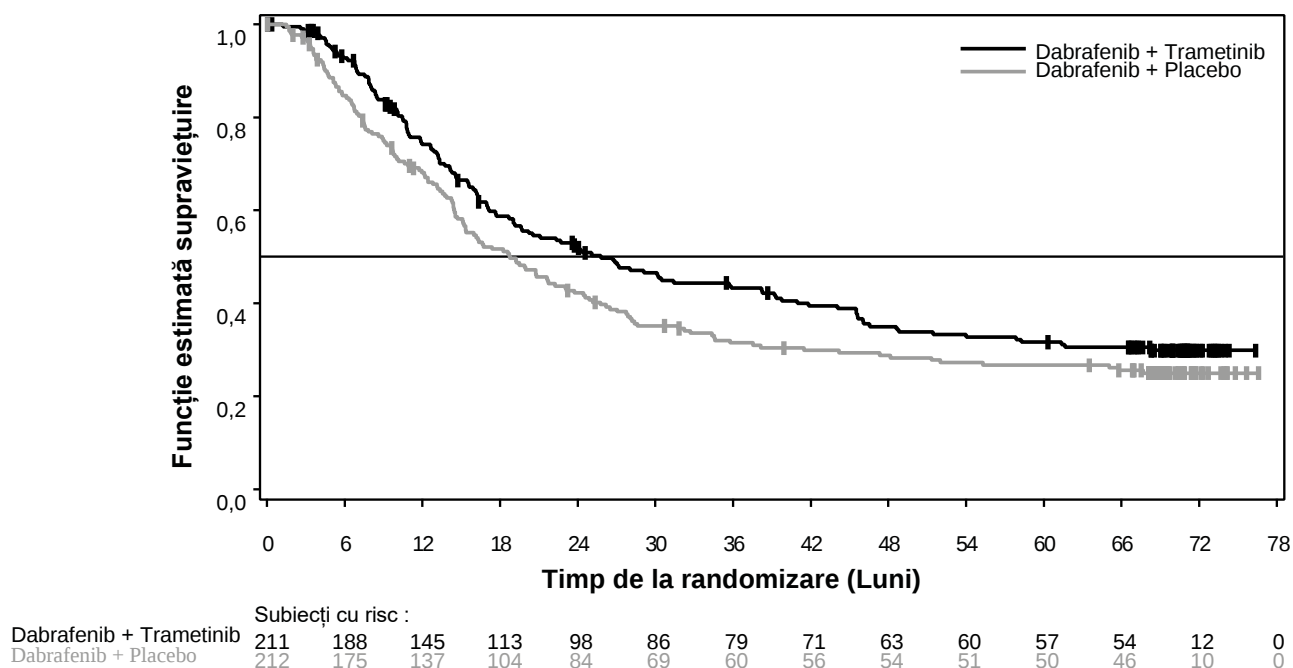
A fost randomizat un total de 423 subiecți, în raport de 1:1, tratament combinat (N=211) sau dabrafenib (N=212). Cei mai mulți dintre participanți au fost de rasă caucaziană (>99%) și de sex bărbătesc (53%), cu o vârstă mediană de 56 ani (28% au avut vârsta de ≥65 ani). Cei mai mulți dintre participanți au avut boala în stadiul IVM1c (67%). Cei mai mulți dintre participanți au avut LDH ≤ULN (65%), status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (72%) și boală viscerală (73%) la momentul inițial. Cei mai mulți dintre participanți au prezentat mutație BRAF V600E (85%). Participanții cu metastaze cerebrale nu au fost incluși în studiu.

SG mediană și ratele de supraviețuire estimate la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani sunt prezentate în Tabelul 6. Într-o analiză a SG la 5 ani, SG mediană pentru brațul de tratament combinat a fost cu aproximativ 7 luni mai lungă decât pentru dabrafenib administrat în monoterapie (25,8 luni față de 18,7 luni), cu rate de supraviețuire la 5 ani de 32% pentru tratamentul combinat față de 27% pentru dabrafenib în monoterapie (Tabelul 6, Figura 1). Curba Kaplan-Meier privind SG pare să se stabilizeze de la 3 la 5 ani (vezi Figura 1). Rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost de 40% (ÎI 95%: 31,2, 48,4) în brațul de tratament combinat față de 33% (ÎI 95%: 25,0, 41,0) în brațul de tratament cu dabrafenib administrat în monoterapie la pacienții care au avut un nivel normal de lactat dehidrogenază la momentul inițial și 16% (ÎI 95%: 8,4, 26,0) în brațul de tratament combinat față de 14% (ÎI 95%: 6,8, 23,1) în brațul de tratament cu dabrafenib în monoterapie la pacienții care au avut un nivel ridicat de lactat dehidrogenază la momentul inițial.

Tabelul 6 Rezultate ale supraviețuirii generale în Studiul MEK115306 (COMBI-d)

	Analiză SG (Centralizarea datelor: 12-Ian-2015)		Analiză SG la 5 ani (Centralizarea datelor: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
Număr de pacienți				
Decedați (eveniment), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Estimări ale SG (luni)				
Mediană (ÎÎ 95%)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2, 23,7)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
valoare p	0,011		NA	
Estimare supraviețuire generală, % (ÎÎ 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
La 1 an	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
La 2 ani	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
La 3 ani	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
La 4 ani	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
La 5 ani	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	
NR = Nu a fost atins, NA = Nu este cazul				

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală pentru Studiul MEK115306 (populație ITT)



Îmbunătățiri statistice semnificative pentru obiectivul final al SFPB au fost susținute pe o perioadă de 5 ani în brațul în care s-a administrat tratament asociat comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat dabrafenib în monoterapie. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri pentru obiectivul secundar al ratei totale de răspuns (RTR) și o durată mai lungă a răspunsului (DR) în brațul în care s-a administrat tratament combinat comparativ cu brațul în care s-a administrat tratament cu dabrafenib în monoterapie (Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezultate privind eficacitatea pentru studiul MEK115306 (COMBI-d)

	Analiză primară (Centralizarea datelor: 26-Aug-2013)		Analiză actualizată (Centralizarea datelor: 12-Ian-2015)		Analiză la 5 ani (Centralizarea datelor: 10-Dec-2018)	
Criteriu final	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
SFPB^a						
Progresia bolii sau deces, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
SFPB (luni) (Î 95%)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)	10,2 (8,1, 12,8)	8,8 (5,9, 9,3)
Risc relativ % (Î 95%)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
valoare P	0,035		<0,001 ^f		NA	
RTR^b (Î 95%)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3, 60,2)	69 (62,5, 75,4)	54 (46,8, 60,6)
Diferență RTR (Î 95%)	15 ^e (5,9, 24,5)		15 ^e (6,0, 24,5)		NA	
valoare P	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DR^c (luni) Median (Î 95%)	9,2 ^d (7,4, NR)	10,2 ^d (7,5, NR)	12,9 (9,4,19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,9 (9,3, 18,4)	10,2 (8,3, 13,8)
a – Supraviețuire fără progresia bolii (evaluat de investigator) b – Rată totală de răspuns=Răspuns complet + Răspuns parțial c – Durată a răspunsului d – La data raportării, cele mai multe dintre răspunsurile evaluate de investigatori erau încă în curs (≥59%) e – Diferența RTR calculată pe baza rezultatului RTR nerontunjit f – Analiza actualizată nu a fost planificată în prealabil și valoarea p nu a fost ajustată pentru teste multiple NR=Nu a fost atins NA=Nu este cazul						

MEK116513 (COMBI-v):

Studiul MEK116513 a fost un studiu de fază III, randomizat, deschis, cu două brațe de tratament, care a comparat administrarea concomitentă de dabrafenib și trametinib cu vemurafenib în monoterapie în melanomul inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600. Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea generală (SG), iar obiectivul secundar major a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB). Participanții au fost clasificați după nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) (>limita normal superioară (LNS) comparativ cu ≤ ULN) și mutația BRAF (V600E comparativ cu V600K).

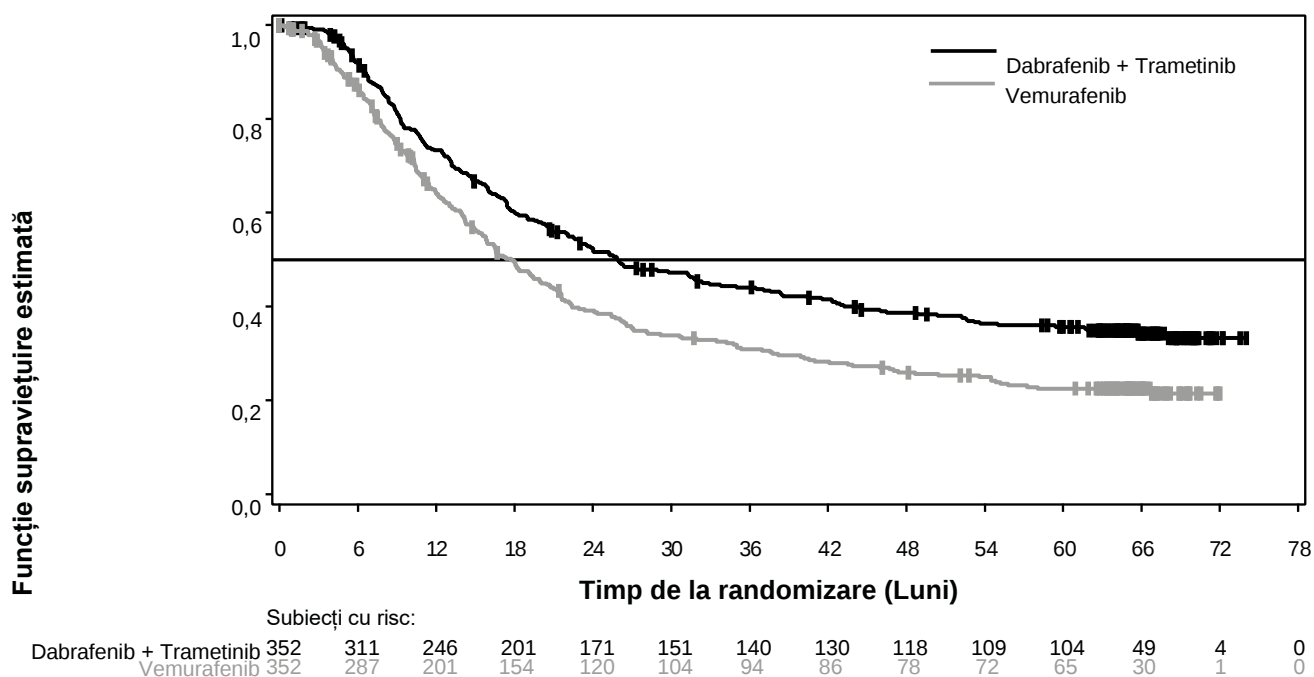
A fost randomizat un total de 704 subiecți, în raport de 1:1, pentru a li se administra terapia combinată sau vemurafenib. Cei mai mulți dintre participanți au fost de rasă cauzasiană (>96%) și de sex bărbătesc (55%), cu o vârstă mediană de 55 ani (24% au avut vârsta de ≥65 ani). Cei mai mulți dintre participanți au avut boala în stadiul IV M1c (61% per total). Cei mai mulți dintre participanți au avut LDH ≤ULN (67%), status ECOG de 0 (70%) și boală viscerală (78%) la momentul inițial. Per total, 54% dintre participanți au avut <3 localizări ale bolii la momentul inițial. Cei mai mulți dintre participanți au avut melanom cu mutație BRAF V600E (89%). Participanții cu metastaze cerebrale nu au fost incluși în studiu.

SG mediană și ratele de supraviețuire estimate la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani sunt prezentate în Tabelul 8. Într-o analiză a SG la 5 ani, SG mediană pentru brațul de tratament combinat a fost cu aproximativ 8 luni mai lungă decât SG mediană pentru vemurafenib administrat în monoterapie (26,0 luni față de 17,8 luni), cu rate de supraviețuire la 5 ani de 36% pentru tratamentul combinat față de 23% pentru vemurafenib în monoterapie (Tabelul 8, Figura 2). Curba Kaplan-Meier privind SG pare să se stabilizeze de la 3 la 5 ani (vezi Figura 2). Rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost de 46% (ÎÎ 95%: 38,8, 52,0) în brațul de tratament combinat față de 28% (ÎÎ 95%: 22,5, 34,6) în brațul de tratament cu vemurafenib administrat în monoterapie la pacienții care au avut un nivel normal de lactat dehidrogenază la momentul inițial și 16% (ÎÎ 95%: 9,3, 23,3) în brațul de tratament combinat față de 10% (ÎÎ 95%: 5,1, 17,4) în brațul de tratament cu vemurafenib în monoterapie la pacienții care au avut un nivel ridicat de lactat dehidrogenază la momentul inițial.

Tabelul 8 Rezultate ale supraviețuirii generale în Studiul MEK116513 (COMBI-v)

	Analiză SG (Centralizarea datelor: 13-Mar-2015)		Analiză SG la 5 ani (Centralizarea datelor: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Număr de pacienți				
Decedați (eveniment), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Estimări ale SG (luni)				
Mediană (ÎÎ 95%)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26.0 (22.1, 33.8)	17.8 (15.6, 20.7)
Risc relativ ajustat (ÎÎ 95%)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
valoare p	<0,001		NA	
Estimare				
supraviețuire generală, % (ÎÎ 95%)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
La 1 an	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
La 2 ani	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
La 3 ani	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
La 4 ani	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
La 5 ani	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	
NR = Nu a fost atins, NA = Nu este cazul				

Figura 2 Curbele Kaplan-Meier privind analiza supraviețuirii generale pentru Studiul MEK116513



Îmbunătățiri statistic semnificative pentru criteriile finale secundare SFPB au fost susținute pe o perioadă de 5 ani în brațul în care s-a administrat tratament combinat comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat vemurafenib în monoterapie. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri pentru rata totală de răspuns RTR și o durată a răspunsului DR mai lungă în brațul cu tratament combinat comparativ cu brațul în care s-a administrat tratament cu vemurafenib în monoterapie (Tabelul 9).

Tabelul 9 Rezultate privind eficacitatea pentru studiul MEK116513 (COMBI-v)

	Analiză primară (Centralizarea datelor: 17-Apr-2014)		5-year analysis (Centralizarea datelor: 08-Oct-2018)	
Criteriu final	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
SFPB^a				
Progresia bolii sau deces, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
SFPB mediană (luni) (Î 95%)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Risc relativ (Î 95%)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
valoare P	<0,001		NA	
RTR^b % (Î 95%)	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
Diferență RTR (Î 95%)	13 (5,7, 20,2)		NA	
valoare P	0,0005		NA	
DR^c (luni)				
Mediană (Î 95%)	13,8 ^d (11,0, NR)	7,5 ^d (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)
a – Supraviețuire fără progresia bolii (evaluat de investigator) b – Rată totală de răspuns=Răspuns complet + Răspuns parțial c – Durată a răspunsului d – La data raportării, cele mai multe (59% din brațul de tratament dabrafenib+trametinib și 42% din brațul de tratament vemurafenib) dintre răspunsurile evaluate de investigatori erau încă în curs NR = Nu a fost atins NA = Nu este cazul				

Terapie anterioară cu inhibitori BRAF

Există date limitate la pacienții cărora li s-a administrat concomitent trametinib cu dabrafenib, la care boala a progresat la administrarea anterioară a unui inhibitor BRAF.

Partea B a studiului BRF113220 a inclus o cohortă de 26 pacienți la care boala a progresat la administrarea unui inhibitor BRAF inhibitor. Asocierea de trametinib 2 mg o dată pe zi și dabrafenib 150 mg de două ori pe zi a demonstrat activitate clinică limitată la pacienții la care boala a progresat la administrarea unui inhibitor BRAF (vezi pct. 4.4). Rata de răspuns confirmată de evaluarea investigatorului a fost de 15% (Î 95%: 4,4, 34,9) și STPB mediană a fost de 3,6 luni (Î 95%: 1,9, 5,2). Au fost observate rezultate similare la cei 45 pacienți care au trecut de la dabrafenib administrat în monoterapie la administrare concomitentă de trametinib 2 mg o dată pe zi și dabrafenib 150 mg de două ori pe zi din Partea C a acestui studiu. La acești pacienți, a fost observată o rată confirmată de răspuns de 13% (Î 95%: 5,0, 27,0) cu o STPB mediană de 3,6 luni (Î 95%: 2, 4).

Pacienți cu metastaze cerebrale

Siguranța și eficacitatea administrării trametinib în asociere cu dabrafenib la pacienți cu melanom cu mutație BRAF, care a metastazat la nivel cerebral, au fost studiate într-un studiu deschis, nerandomizat, multicentric, de fază II (studiul COMBI-MB). Un total de 125 pacienți au fost înrolați în patru cohorte:

- Cohorta A: pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600E, cu metastaze cerebrale asimptomatice, la care nu s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0 sau 1.
- Cohorta B: pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600E, cu metastaze cerebrale asimptomatice, la care s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0 sau 1.
- Cohorta C: pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600D/K/R, cu metastaze cerebrale asimptomatice, la care s-a administrat sau nu s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0 sau 1.
- Cohorta D: pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600D/E/K/R, cu metastaze cerebrale simptomatice, la care s-a administrat sau nu s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0, 1 sau 2.

Obiectivul primar al studiului a fost răspunsul intracranian în Cohorta A, definit ca fiind procentajul de pacienți cu răspuns intracranian confirmat, evaluat de investigator utilizând Criteriile modificate privind evaluarea răspunsului la tumorile solide/modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versiunea 1.1. Răspunsul intracranian, evaluat de investigator, în Cohortele B, C și D au fost obiectivele secundare ale studiului. Dată fiind dimensiunea mică a mostrei, reflectată de intervale mari de încredere ÎÎ de 95%, rezultatele din Cohortele B, C și D trebuie interpretate cu precauție. Rezultatele privind eficacitatea sunt sintetizate în Tabelul 10.

Tabelul 10 Date privind eficacitatea după evaluarea investigatorului din studiul COMBI-MB

	Toate categoriile tratate de pacienți			
Criterii finale/ evaluare	Cohorta A N=76	Cohorta B N=16	Cohorta C N=16	Cohorta D N=17
Rata de răspuns intracranian, % (ÎÎ 95%)				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	59% (32,9, 81,6)
Durata răspunsului intracranian, mediană, luni (ÎÎ 95%)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Rata generală de răspuns, % (ÎÎ 95%)				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	65% (38,3, 85,8)
Supraviețuire fără progresia bolii, mediană, luni (ÎÎ 95%)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Supraviețuire generală, mediană, luni (ÎÎ 95%)				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, NR)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)
ÎÎ = Interval de încredere NR = Nu a fost atins				

- Trametinib administrat în monoterapie

Pacienți care nu au mai fost expuși unui tratament

Eficacitatea și siguranța trametinib la pacienții care prezintă melanom inoperabil sau metastatic cu BRAF mutant (V600E și V600K) au fost evaluate într-un studiu de fază III, deschis, randomizat (MEK114267) [METRIC]. A fost necesară măsurarea prezenței mutației BRAF V600.

Pacienții (N=322) cărora nu li se mai administrase un tratament sau cărora era posibil să li se fi administrat anterior o cură de chimioterapie în stadiul metastatic [populația în intenție-de-tratament (IDT)] au fost randomizați 2:1 pentru a primi trametinib 2 mg o dată pe zi sau chimioterapie (decarbazină 1 000 mg/m² la 3 săptămâni sau paclitaxel 175 mg/m² la 3 săptămâni). Tratamentul tuturor pacienților a continuat până la progresia bolii, deces sau întrerupere.

Obiectivul primar al studiului a fost evaluarea eficacității trametinib față de chimioterapie în ceea ce privește SFP la pacienții cu melanom avansat/metastatic, testați pozitiv pentru mutația BRAF V600E, fără antecedente de metastaze cerebrale (N=273), care sunt considerați populație țintă pentru eficacitatea primară. Obiectivele secundare au fost SFP la populația cu intenție de tratament IITT și SG, RRG și durata tratamentului (DR) în rândurile populației țintă și ale populației ITT. Pacienților din brațul chimioterapie li s-a permis trecerea în brațul trametinib după confirmarea independentă a progresiei. Dintre pacienții din brațul chimioterapie pentru care s-a confirmat progresia bolii, un total de 51 (47%) au trecut în celălalt braț, pentru a li se administra trametinib.

Caracteristicile din faza inițială a studiului au fost echilibrate între grupurile de tratament din populația de eficacitate primară și populația ITT. În cadrul populației ITT, 54% dintre pacienți erau bărbați, toți caucazieni. Vârsta medie a fost de 54 de ani (22% erau cu vârsta ≥65 ani); toți pacienții au avut un scor de performanță ECOG de 0 sau 1; și 3% aveau antecedente de metastaze cerebrale. Majoritatea pacienților, (87%) din populația ITT, prezentau mutație BRAF V600E și 12% dintre pacienți prezentau mutația BRAF V600K. Majoritatea pacienților (66%) nu fuseseră supuși anterior chimioterapiei pentru boli avansate sau metastatice.

Rezultatele de eficacitate din cadrul populației de eficacitate primară au fost în concordanță cu cele ale populației ITT; prin urmare, numai datele de eficacitate pentru populația ITT sunt prezentate în Tabelul 11 Curbele Kaplan-Meier de SG evaluate de investigator (analiză post-hoc, 20 mai 2013) sunt prezentate în Figura 3.

Tabelul 11 Rezultate de eficacitate evaluate de investigator (populație IDT)

Criteriu de evaluare	Trametinib	Chimioterapie ^a
Supraviețuire fără progresia bolii	(N=214)	(N=108)
SFP medie(luni) (Î 95%)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Rata de risc (Î 95%) valoare P	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Rata răspunsului global (%)	22	8
ITT=Intenție de tratament; SFP=Supraviețuire fără progresie; Î=interval de încredere		
^a Chimioterapia a inclus pacienții pe dacarbazină (DTIC) 1 000 mg/m ² la 3 săptămâni sau paclitaxel 175 mg/m ² la 3 săptămâni		

Rezultatul SFP a corespuns în subgrupul de pacienți care prezentau melanom cu mutație V600K (HR=0,50; [CI 95%: 0,18; 1,35], p=0,0788).

O analiză suplimentară a SG a fost efectuată în baza valorilor la data de întrerupere 20 mai 2013, vezi Tabelul 12.

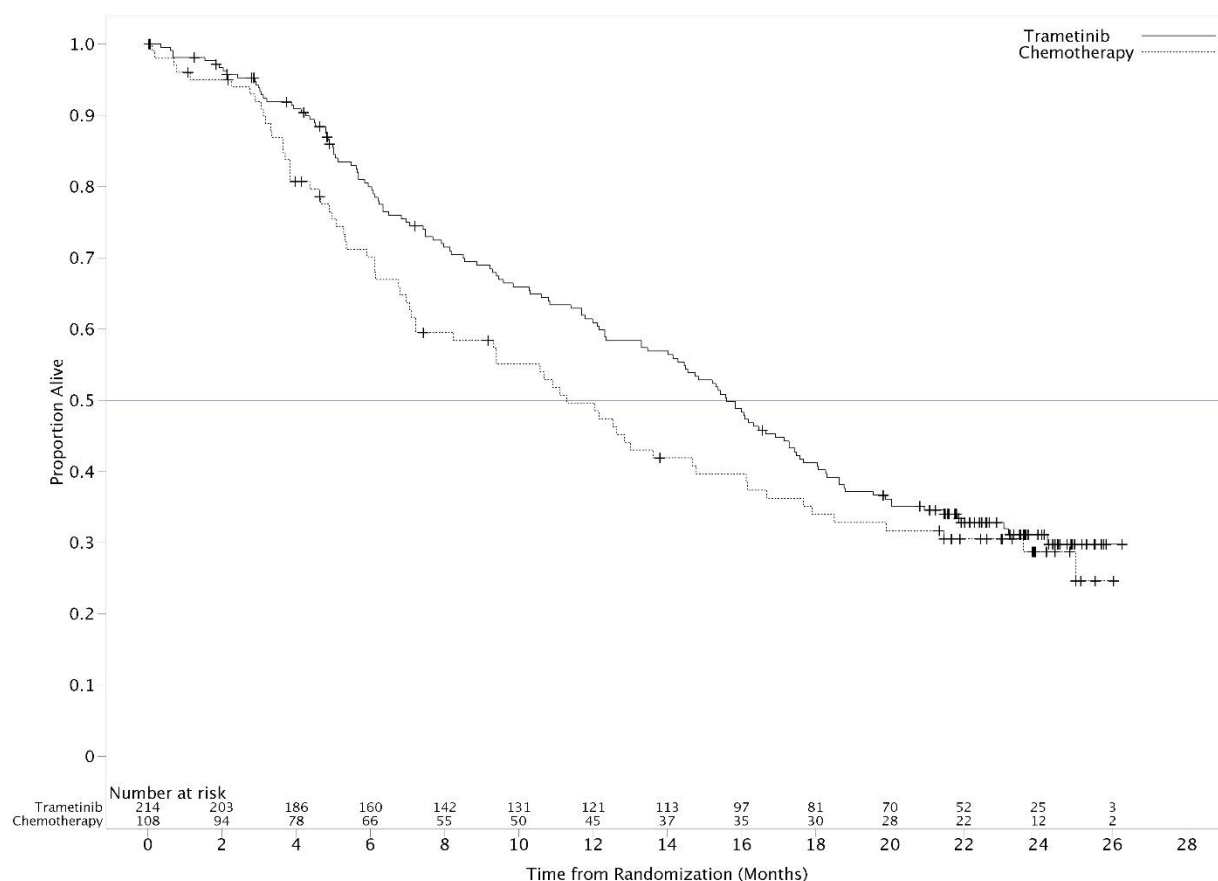
În octombrie 2011, 47% dintre subiecți trecuseră în celălalt braț, iar în mai 2013, 65% dintre subiecți trecuseră în celălalt braț.

Tabelul 12 Datele de supraviețuire rezultate din analizele primare și post-hoc

Date de întrerupere	Tratament	Număr de decese (%)	Media lunilor de SG (95% ÎÎ)	Rata de risc (95% ÎÎ)	Procent de supraviețuire la 12 luni (95% ÎÎ)
26 octombrie 2011	Chimioterapie (n=108)	29 (27)	NA	0,54 (0,32; 0,92)	NA
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NA		NA
20 mai 2013	Chimioterapie (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)

NA=neatins

Figura 3 Curbele Kaplan-Meier de supraviețuire globală (SG –analiză ad-hoc 20 mai 2013)



Legendă grafic

Proportion Alive=Procente în viață

Number at risk=Număr de pacienți supuși riscului

Randomized treatment arm=Braț de tratament randomizat

Time from Randomization (Months)=Interval de la randomizare (luni)

Tratamentul anterior cu inhibitori BRAF

Într-un studiu de fază II cu un singur braț, creat pentru a evalua rata obiectivă de răspuns, siguranța și procesele farmacocinetice în urma administrării dozei de trametinib de 2 mg o dată pe zi la pacienții care prezintă melanom metastatic cu mutație BRAF V600E, V600K sau V600D (MEK113583), s-au înscris două cohorte: Cohorta A: pacienți care au urmat anterior tratamente cu inhibitori BRAF, cu sau fără alte terapii anterioare; Cohorta B: pacienți care au urmat anterior cel puțin 1 cură de chimioterapie sau imunoterapie, cu sau fără tratamente cu inhibitori BRAF.

În Cohorta A din acest studiu, trametinib nu a demonstrat activitate clinică la pacienții care înregistraseră progrese urmând o terapie anterioară cu inhibitori BRAF.

Tratamentul adjuvant al melanomului de stadiul III

BRF115532 (COMBI-AD)

Eficacitatea și siguranța trametinib în asociere cu dabrafenib au fost studiate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți cu melanom în stadiul III (stadiul IIIA [metastaze la nivelul ganglionilor limfatici >1 mm], IIIB sau IIIC), la pacienți cu melanom cutanat de stadiu III, cu mutație BRAF V600 E/K, după rezecție completă.

Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori zilnic și trametinib 2 mg o dată zilnic), fie două medicamente placebo, pe o perioadă de 12 luni. Înrolarea a necesitat rezecția completă a melanomului, cu limfadenectomie completă, efectuată cu maximum 12 săptămâni anterior randomizării. Nu a fost permis niciun tratament antineoplazic sistemic anterior, inclusiv radioterapie. Au fost eligibili pacienții cu antecedente de neoplazie anterioară, dacă au fost lipsiți de boală timp de minimum 5 ani. Nu au fost eligibili pacienții care au prezentat neoplazii, cu mutații confirmate de activare RAS. Pacienții au fost grupați după status-ul mutației BRAF (V600E față de V600K) și stadiul bolii înainte de intervenția chirurgicală, utilizând Sistemul Comitetului Unit American pentru Cancer (AJCC) de stadializare a melanomului, ediția 7 (după sub-stadii stadiul III, indicând niveluri diferite de implicare a ganglionilor limfatici, dimensiune a tumorii primare și ulceratie). Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără recidivă, evaluată de investigator (SFR), definită ca timpul de la randomizare până la recidiva bolii sau deces din orice cauză. Evaluarea radiologică a tumorii a fost efectuată la interval de 3 luni în primii doi ani și la interval de 6 luni după aceea, până când a fost observată prima recidivă. Obiectivele secundare includ supraviețuirea generală (SG criteriu secundar major), absența recidivei (AR) și supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD).

Un total de 870 pacienți au fost randomizați în brațele de tratament pentru a li se administra terapia combinată (n=438) și placebo (n=432). Cei mai mulți pacienți au fost de rasă caucaziană (99%) și de sex masculin (55%), cu o vârstă mediană de 51 ani (18% au avut vârsta ≥65 ani). Studiul a inclus pacienți cu toate sub-stadiile bolii de stadiu III anterior rezecției; 18% dintre acești pacienți au prezentat implicarea ganglionilor limfatici, identificabilă numai la microscop, și nu au prezentat ulceratie la nivelul tumorii primare. Cei mai mulți pacienți au prezentat mutație BRAF V600E (91%).

D urata mediană a urmăririi la momentul analizei primare a fost de 2,83 ani în brațul în care s-a administrat combinația dabrafenib și trametinib și 2,75 ani în brațul în care s-a administrat placebo.

Rezultatele pentru analiza primară a SFR sunt prezentate în Tabelul 13. Studiul a evidențiat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru rezultatul primar al SFR evaluat de investigator între brațele de tratament, cu SFR mediană de 16,6 luni pentru brațul în care s-a administrat placebo și care nu a fost atinsă încă în brațul în care s-a administrat terapia asociată (RR: 0,47; CI 95%: (0,39, 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Beneficiul observat privind SFR a fost demonstrat constant în aceste subgrupe de pacienți, incluzând vârsta, sexul și rasa. De asemenea, rezultatele au fost constante pentru toți factorii de stratificare penru stadiul bolii și tipul de mutație BRAF V600.

Tabelul 13 Rezultate SFR evaluate de investigator pentru Studiul BRF115532 (analiză primară COMBI-AD)

Parametru SFR	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Număr de evenimente, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recidivă	163 (37%)	247 (57%)
Recidivă cu metastaze la distanță	103 (24%)	133 (31%)
Deces	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediană (luni)	NE	16,6
(Î 95%)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Risc relativ ^[1]	0,47	
(Î 95%)	(0,39, 0,58)	
Valoare p ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
Frecvența la 1 an (Î 95%)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Frecvența la 2 ani (Î 95%)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Frecvența la 3 ani (Î 95%)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

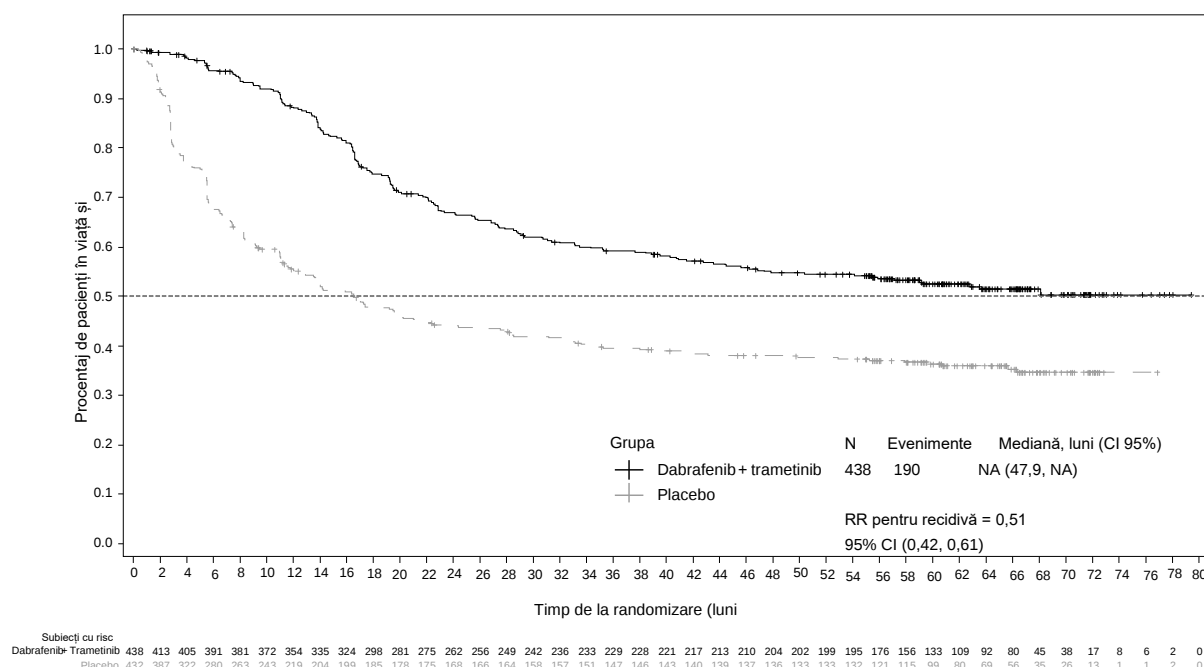
^[1] Riscul relativ este obținut din modelul stratificat Pike.

^[2] Valoarea p este obținută din testul logrank stratificat bilateral (factorii de stratificare au fost stadiul bolii – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – și tipul mutației BRAF V600 – V600E vs. V600K)

NE = neestimabil

Pe baza datelor actualizate cu o perioadă suplimentară de urmărire de 10 luni comparativ cu analiza primară (urmărire minimă de 59 luni), beneficiul SFR a fost menținut cu un RR estimat de 0,51 (Î 95%: 0,42, 0,61) (Figura 4). Rata SFR la 5 ani a fost de 52% (Î 95%: 48, 58) în brațul cu tratament combinat comparativ cu 36% (Î 95%: 32, 41) în brațul cu tratament placebo.

Figura 4 Curbele Kaplan-Meier SFR pentru Studiul BRF115532 (populație ITT, rezultate actualizate)



La data analizei finale privind SG, durata mediană a monitorizării a fost de 8,3 ani în brațul cu tratament combinat și 6,9 ani în brațul cu tratament placebo. Diferența observată privind SG nu a fost statistic semnificativă (RR: 0,80; Î 95%: 0,62, 1,01) cu 125 evenimente (29%) în brațul cu tratament combinat și 136 evenimente (31%) în brațul cu tratament placebo. Ratele estimate SG la 5 ani au fost de 79% în brațul cu tratament combinat și 70% în brațul cu tratament placebo, și ratele estimate SG la 10 ani au fost de 66% în brațul cu tratament combinat și 63% în brațul cu tratament placebo.

Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

Studiul BRF113928

Eficacitatea și siguranța trametinib în asociere cu dabrafenib au fost investigate într-un studiu multicentric, nerandomizat, deschis, de fază II, cu trei cohorte, în care au fost înrolați pacienți cu NSCLC în stadiul IV, cu mutație BRAF V600E. Obiectivul primar a fost RTR, utilizându-se RECIST 1.1 evaluate de investigator. Criteriile finale secundare au incluse DR, SFP, ST, siguranța și farmacocinetica populațională. RTR, DR și SFP au fost evaluate și de Comitetul Independent de revizuire (IRC) ca o analiză a sensibilității.

Cohortele au fost înrolate secvențial:

- Cohorta A: Monoterapie (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi), 84 pacienți înrolați. 78 pacienți primiseră tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic.
- Cohorta B: Terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi), 59 pacienți înrolați. 57 pacienți primiseră 1-3 linii de tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic. 2 pacienți nu primiseră tratament sistemic anterior și au fost incluși în analiza pentru pacienții înrolați în Cohorta C.
- Cohorta C: Terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi), 34 pacienți. Toți pacienții au primit medicamentul studiat ca tratament de primă linie pentru boala în stadiu metastatic.

Din totalul de 93 pacienți care au fost înrolați în cohortele B și C în care s-a administrat tratamentul combinat, cei mai mulți pacienți au fost de rasă caucaziană (>90%), și, în mod similar, cei mai mulți pacienți au fost femei comparativ cu bărbați (54% față de 46%), cu o vârstă mediană de 64 ani la pacienții de a doua linie sau mai mult și 68 ani la pacienții de primă linie. Cei mai mulți pacienți (94%) înrolați în cohortele în care s-a administrat tratament combinat au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1. 26 (28%) nu au fost niciodată fumători. Cei mai mulți dintre pacienți au avut un profil histologic non-scuamos. În populația tratată anterior, 38 pacienți (67%) au primit o terapie sistemică anticancer pentru boala metastatică.

La data analizei primare, pentru obiectivul primar RTR evaluată de investigator, RTR în populația de primă linie a fost 61,1% (ÎI 95%, 43,5%, 76,9%), iar la populația tratată anterior a fost 66,7% (ÎI 95%, 52,9%, 78,6%). Aceștia au atins nivelul de relevanță statistică pentru a se respinge ipoteza nulă conform căreia RTR asociată dabrafenib în asociere cu trametinib pentru această populație cu NSCLC a fost mai mică sau egală cu 30%. Rezultatele RTR evaluate de IRC au corespuns evaluării investigatorului. Analiza finală privind eficacitatea, efectuată la 5 ani, după prima doză administrată ultimului subiect, este prezentată în Tabelul 14.

Tabelul 14 Rezumatul eficacității în cohortele în care s-a administrat tratament combinat pe baza revizuirii investigatorului și revizuirii independente privind examinarea radiologică

Criteriu final	Analiză	Combinație prima linie N=36 ¹	Combinație a doua linie plus N=57 ¹
Răspuns total confirmat n (%) (Î 95%)	De Investigator De 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)
DR mediană Luni (Î 95%)	De Investigator De 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)
SFB mediană Luni (Î 95%)	De Investigator De 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)
ST mediană Luni (Î 95%)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)
¹ centralizarea datelor: 7 ianuarie 2021			

Alte studii - analiza tratamentului pirexiei

Studiul CPDR001F2301 (COMBI-i) și studiul CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pirexia se observă la pacienții tratați cu tratament asociat cu dabrafenib și trametinib. Studiile inițiale de înregistrare pentru tratamentul combinat în contextul melanomului nerezecabil sau metastatic (COMBI-d și COMBI-v; N total=559) și în contextul melanomului adjuvant (COMBI-AD, N=435) au recomandat întreruperea numai a administrării dabrafenib în cazul apariției pirexiei (febră $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). În două studii ulterioare privind melanomul nerezecabil sau metastatic (brațul de control COMBI-i, N=264) și în contextul melanomului adjuvant (COMBI-Aplus, N=552), a fost recomandată întreruperea administrării ambelor medicamente atunci când temperatura pacientului a fost $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) sau la apariția primului simptom al pirexiei (COMBI-i; COMBI-Aplus pentru pirexia recidivantă). În COMBI-i și COMBI-Aplus a existat o incidență mai mică a pirexiei de gradul 3/4, pirexiei agravate, spitalizării din cauza unor evenimente adverse grave, de interes special (EAIS) asociate cu pirexia, durată EAIS asociate pirexiei și întreruperea definitivă a administrării ambelor medicamente din cauza EAIS asociate pirexiei (acestea din urmă numai în context adjuvant) în comparație cu COMBI-d, COMBI-v și COMBI-AD. Studiul COMBI-Aplus a atins obiectivul final principal cu o rată compozită de 8,0% (Î 95%: 5,9, 10,6) pentru pirexia de gradul 3/4, spitalizarea din cauza pirexiei sau întreruperea definitivă a tratamentului din cauza pirexiei comparativ cu 20,0% (Î 95%: 16,3, 24,1) în cazul grupului de control (COMBI-AD).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu trametinib la toate subgrupele de copii și adolescenți în melanom și tumori maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații asupra utilizării la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Trametinib se absoarbe pe cale orală având un interval mediu de atingere a concentrațiilor maxime de 1,5 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută medie a unui comprimat de 2 mg este de 72% comparativ cu o microdoză administrată intravenos (IV). Creșterea expunerii ($C_{\max}$ și ASC) a fost proporțională cu doza în urma repetării acesteia. În urma administrării a 2 mg o dată pe zi, media geometrică a stării de echilibru $C_{\max}$, $ASC_{(0-\tau)}$ și concentrația înainte de administrare au fost 22,2 ng/ml, 370 ng*oră/ml și, respectiv 12,1 ng/ml, cu un raport maxim:minim scăzut (1,8). Variabilitatea între subiecți la starea de echilibru a fost scăzută (<28%).

Trametinib se acumulează la administrare repetată a dozei zilnice cu un raport al acumulării medii de 6,0 la o doză de 2 mg o dată pe zi. Starea de echilibru a fost atinsă în Ziua 15.

Administrarea unei doze de trametinib cu o masă bogată în calorii și grăsimi a rezultat într-o scădere de 70% și 10% ale C_{max} , respectiv ASC, comparativ cu administrare în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 4.2 și 4.5)

Distribuție

Legarea trametinib de proteinele plasmatică umane este de 97,4%. Trametinib prezintă un volum al distribuției de aproximativ 1 200 L, determinat în urma administrării unei microdoze intravenoase de 5 μ g.

Metabolizare

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că trametinib se metabolizează preponderent numai prin deacetilare sau în asociere cu mono-oxigenare. Metabolitul deacetilat a fost metabolizat în continuare prin glucoronoconjugare. Oxidarea CYP3A4 este considerată o cale minoră de metabolizare. Deacetilarea este mediata de carboxil-esterazele 1b, 1c și 2), cu posibile contribuții ale altor enzime hidrolitice.

În urma dozelor unice și repetate de trametinib, principalul component de circulație în plasmă este trametinib ca produs inițial.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică mediu terminal este de 127 ore (5,3 zile) după administrarea unei doze unice. Clearance-ul plasmatic în cazul administrării intravenoase este de 3,2 l/oră.

Recuperarea totală a dozei a fost redusă după o perioadă de colectare de 10 zile (<50%) după administrarea unei doze orale unice cu trametinib soluție, marcat radioactiv, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit. Eliminarea medicamentului s-a făcut, în principal, prin materii fecale (>80% din radioactivitatea recuperată) și, în măsură mai mică, în urină (<19%). Mai puțin de 0,1% din doza excretată a fost recuperată ca produs inițial din urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Analizele și datele populaționale farmacocinetice dintr-un studiu clinic de farmacologie la pacienți cu funcție hepatică normală sau cu creșteri ușoare, moderate sau severe ale bilirubinemiei și/sau AST (pe baza clasificării Institutului Național pentru Cancer/National Cancer Institute [NCI]), indică faptul că funcția hepatică nu afectează semnificativ clearance-ul oral al trametinib.

Insuficiență renală

Este improbabil ca insuficiența renală să aibă un efect de relevanță clinică asupra farmacocineticii trametinib, dată fiind excreția scăzută pe cale renală a acestuia. Farmacocinetica trametinib a fost caracterizată la 223 pacienți înscrși în studiile clinice cu trametinib, care prezentau insuficiență renală ușoară, și 35 pacienți cu insuficiență renală moderată, prin utilizarea unei analize farmacocinetice asupra populației. Insuficiența renală ușoară și moderată nu a avut niciun efect asupra expunerii la trametinib (<6% pentru fiecare dintre grupuri). Nu există date disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

Vârștnici

În baza analizei farmacocinetice asupra populației (interval de vârstă de la 19 la 92 ani), vârsta nu a avut efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii trametinib. Datele de siguranță la pacienții cu vârstă ≥ 75 ani sunt limitate (vezi secțiunea 4.8).

Rasă

Nu există date suficiente pentru evaluarea efectelor potențiale ale rasei asupra farmacocineticii trametinib, deoarece experimentul clinic s-a limitat la indivizi de rasă caucaziană.

Copii și adolescenți

Expunerile farmacocinetice, la o doză ajustată în funcție de greutate la pacienții adolescenți, la trametinib au fost în limitele celor observate la adulți.

Greutate și sex

În baza analizei farmacocinetice asupra populației, s-a constatat că sexul și greutatea corporală influențează clearance-ul trametinib-ului administrat pe cale orală. Cu toate că se preconizează că subiecții de sex feminin de greutate mică au o expunere mai ridicată față de subiecții de sex masculin de greutate mai mare, este improbabil ca aceste diferențe să fie relevante din punct de vedere clinic și nu se justifică ajustarea dozajului.

Interacțiunile medicamentului

Efectele trametinib asupra enzimelor cu rol în metabolizarea medicamentelor și asupra transportorilor: Datele *in vitro* și *in vivo* sugerează că este improbabil ca trametinib să influențeze farmacocinetica altor medicamente. În baza studiilor *in vitro*, trametinib nu este inhibitor pentru CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 și CYP3A4. S-a constatat că trametinib are acțiune inhibitorie *in vitro* pentru CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19, este inductor pentru CYP3A4 și inhibitor al transportatorilor OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp și BCRP. Cu toate acestea, în baza expunerii sistemice clinice reduse și la doze reduse relativ la potența inhibiției *in vitro* sau valorile de inducție, trametinib nu este considerat un inhibitor sau inductor *in vivo* al acestor enzime sau transportori deși poate apărea inhibiția tranzitorie a substraturilor BCRP din intestine (vezi pct. 4.5).

Efectele altor medicamente asupra trametinib: Datele *in vitro* și *in vivo* sugerează că este improbabil ca farmacocinetica trametinib să fie influențată de alte medicamente. Trametinib nu este substrat al enzimelor CYP sau al transportatorilor BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 și MATE1. Trametinib este un substrat *in vitro* al transportorilor de eflux P-gp. Deși este improbabil ca expunerea la trametinib să fie afectată de inhibarea BSEP, nu pot fi excluse concentrații crescute ale trametinib la inhibarea potență a P-gp hepatică (vezi pct. 4.5).

Efectele trametinib asupra altor medicamente: efectul trametinib administrat în doză repetată în combinație cu contraceptivele orale combinate, noretindronă și etinil estradiol, asupra stării de echilibru farmacocinetic a fost evaluat într-un studiu clinic care a constatat în 19 paciente cu tumori solide. Expunerea la noretindronă a crescut cu 20% iar expunerea la etinil estradiol a fost similară atunci când acestea au fost administrate în asociere cu trametinib. Pe baza acestor rezultate, nu se anticipează pierderea eficacității contraceptivelor hormonale atunci când acestea se administrează în asociere cu trametinib în monoterapie.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii de carcinogenicitate cu trametinib. Trametinib nu a fost genotoxic în studiile de evaluare a mutațiilor inverse la bacterii, aberațiilor cromozomiale la celulele și celulele mononucleare ale mamiferelor în măduva spinării la șobolani.

Trametinib poate afecta fertilitatea feminină la om, deoarece, în studii cu doze repetate, s-au observat foliculi chistici și scăderea corpurilor galbene ovariene la femelele de șobolani expuse sub limita clinică umană, în baza ASC.

Suplimentar, la șobolanii tineri cărora li s-a administrat trametinib, au fost observate masă ovariană scăzută, întârzieri minore a apariției reperelor maturizării sexuale la femele (deschidere vaginală și incidența crescută a mameloanelor proeminente la nivelul glandelor mamare) și hipertrofierea ușoară a epitelului de suprafață al uterului. Toate aceste efecte au fost reversibile în urma unei perioade în care nu s-a administrat tratament și au fost atribuite administrării medicamentului. Cu toate acestea, în studiile asupra toxicității la șobolani și câini, cu o durată de până la 13 săptămâni, nu s-au observat efecte ale tratamentului asupra țesuturilor sistemului de reproducere la masculi.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolani și iepuri, trametinib a indus toxicitate maternală și în dezvoltarea fătului. La șobolani, s-au observat o greutate scăzută a fătului și sporirea pierderilor postimplantare la expuneri sub sau ușor peste expunerile clinice la om, în baza ASC. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării embrio-fetale la iepure, s-au observat o greutate scăzută a fătului, sporirea numărului de avorturi, incidență sporită a osificării incomplete și a malformațiilor scheletale la expuneri subclinice la om, în baza ASC.

În studiile cu doză repetată, efectele observate după expunerea la trametinib s-au constatat în principal la nivelul pielii, al tractului gastrointestinal, sistemului hematologic, la nivelul oaselor și ficatului. Majoritatea constatărilor sunt reversibile după recuperarea fără medicație. La șobolani, s-au observat necroză hepatocelulară și creșteri de nivel ale transaminazei după 8 săptămâni, la $\geq 0,062$ mg/kg/zi de trametinib (aproximativ de 0,8 ori expunerea clinică umană, pe baza ASC).

La șoareci, s-au observat ritm cardiac, greutate a inimii și funcție ventriculară stângă reduse fără modificări de histopatologie cardiacă după 3 săptămâni la $\geq 0,25$ mg/kg/zi de trametinib (aproximativ de 3 ori expunerea clinică umană, în baza ASC) până la 3 săptămâni. La șobolanii adulți, mineralizarea multiplă de organe a fost asociată cu un nivel sporit al fosforului seric și strâns asociată cu necroză la nivelul inimii, ficatului și rinichilor și hemoragie la nivelul plămânilor, la expuneri comparabile cu expunerea clinică umană. La șobolani, s-au observat hipertrofia metafizei și reînnoirea celulelor osoase, dar nu se preconizează ca hipertrofia metafizei să aibă relevanță clinică la oamenii adulți. La șobolanii și câinii cărora li s-a administrat trametinib la un nivel egal cu sau sub expunerile clinice la om, s-au observat necroza măduvei osoase, atrofie limfoidă la nivelul timusului și al țesutului limfoid asociat tractului digestiv, necroză limfoidă la nivelul ganglionilor limfatici, splinei și timusului, care prezintă potențial de afectare a funcțiilor sistemului imunitar. La șobolanii tineri, s-a observat creșterea masei inimii, fără histopatologie, la administrarea a 0,35 mg/kg și zi (aproximativ de 2 ori expunerea clinică umană la adult pe baza ASC).

Un test de absorbție a roșului neutru (NRU) realizat *in vitro* asupra celulelor fibroblaste murine 3T3 a demonstrat că trametinib a fost fototoxic la concentrații semnificativ mai mari decât expunerile clinice la om (CI_{50} 2,92 μ g/ml, ≥ 130 ori decât expunerea clinică la om pe baza valorilor C_{max}), indicând faptul că există un risc scăzut de fototoxicitate la pacienții cărora li s-a administrat trametinib.

Administrarea concomitentă cu dabrafenib

Într-un studiu la câine în care trametinib și dabrafenib au fost administrate concomitent timp de 4 săptămâni, au fost observate semne de toxicitate gastro-intestinală și număr redus de celule limfoide la nivelul timusului, la expuneri mai mici decât la câinii la care s-a administrat trametinib în monoterapie. Altfel, au fost observate toxicități similare celor din studiile comparabile cu administrare în monoterapie.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Mekinist 0,5 mg comprimate filmate

Nucleu

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460)
Hipromeloză (E464)
Croscarmeloză sodică (E468)
Stearat de magneziu (E470b)
Laurilsulfat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal (E551)

Film

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Polietilen glicol
Oxid galben de fer (E172)

Mekinist 2 mg comprimate filmate

Nucleu

Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460)
Hipromeloză (E464)
Croscarmeloză sodică (E468)
Stearat de magneziu (E470b)
Laurilsulfat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal (E551)

Film

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Polietilen glicol
Polisorbat 80 (E433)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedesfăcut

3 ani

Flacon desfăcut

30 zile la o temperatură maximă de 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu sistem de închidere din polipropilenă cu siguranță pentru protecția copiilor. Flaconul conține un agent deshidratant.

Mărimi pachete: un flacon conține 7 sau 30 de tablete.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Mekinist 0,5 mg comprimate filmate

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg comprimate filmate

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 30 iunie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germany

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum al riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mekinist 0,5 mg comprimate filmate
trametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid, echivalentul a 0,5 mg trametinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conține desicant, a nu se îndepărta sau înghiți.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/931/001	7 comprimate filmate
EU/1/14/931/002	30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

mekinist 0,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mekinist 0,5 mg comprimate
trametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid, echivalentul a 0,5 mg trametinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate
30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/931/001	7 comprimate filmate
EU/1/14/931/002	30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mekinist 2 mg comprimate filmate
trametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid, echivalentul a 2 mg trametinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Conține desicant, a nu se îndepărta sau înghiți.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/931/005	7 comprimate filmate
EU/1/14/931/006	30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

mekinist 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Mekinist 2 mg comprimate
trametinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid, echivalentul a 2 mg trametinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

7 comprimate
30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în flaconul original. A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/931/005	7 comprimate filmate
EU/1/14/931/006	30 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Mekinist comprimate filmate 0,5 mg

Mekinist comprimate filmate 2 mg

trametinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Mekinist și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mekinist
3. Cum să luați Mekinist
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Mekinist
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Mekinist și pentru ce se utilizează

Mekinist este un medicament care conține substanța activă trametinib. Se utilizează, fie singur, fie în asociere cu un alt medicament care conține dabrafenib, în tratarea unui tip de cancer de piele numit melanom care s-a extins la alte părți ale corpului sau care nu poate fi îndepărtat chirurgical.

Mekinist în asociere cu dabrafenib este, de asemenea, utilizat pentru a preveni reapariția melanomului după ce acesta a fost îndepărtat prin intervenție chirurgicală.

Mekinist în asociere cu dabrafenib este, de asemenea, utilizat pentru a trata un tip de cancer pulmonar, numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC).

Ambele tipuri de cancer prezintă o modificare specifică (mutație) la nivelul unei gene denumite BRAF, la poziția V600. Este posibil ca această mutație a genei să fi determinat dezvoltarea cancerului. Medicamentul țintește proteinele produse din această genă BRAF care prezintă mutația și încetinește sau oprește dezvoltarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Mekinist

Mekinist trebuie utilizat exclusiv în tratamentul melanomului și NSCLC cu mutație BRAF. Prin urmare, înainte de începerea tratamentului, medicul vă va testa pentru a stabili dacă prezentați această mutație.

Dacă medicul dumneavoastră decide că veți fi tratat cu asocierea de Mekinist și dabrafenib, **citiți cu atenție prospectul dabrafenib și acest prospect.**

Dacă aveți întrebări suplimentare asupra utilizării acestui medicament, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Nu luați Mekinist

- dacă sunteți alergic la trametinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care considerați că vă aflați în această situație.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Mekinist, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta trebuie să știe dacă:

- aveți **probleme cu ficatul**. Medicul dumneavoastră ar putea preleva mostre de sânge pentru a vă monitoriza funcțiile hepatice pe durata administrării medicamentului.
- aveți sau ați avut vreodată **probleme cu rinichii**.
- aveți sau ați avut vreodată **probleme cu plămânii sau cu respirația**.
- aveți probleme cu inima, cum sunt insuficiență cardiacă (care poate determina scurtarea respirației, dificultate de respirație în poziția culcat, umflarea picioarelor sau mâinilor) sau probleme cu modul în care vă bate inima. Medicul dumneavoastră trebuie să verifice funcția dumneavoastră cardiacă înainte și în timpul tratamentului.
- dacă aveți probleme cu ochii, inclusiv un blocaj al venei care evacuează secrețiile din ochi (ocluzie a venei retiniene) sau umflare la nivelul ochiului care poate fi cauzată de blocajul de lichid la nivelul ochiului (corioretinopatie).

Înainte de a lua Mekinist în asociere cu dabrafenib, medicul dumneavoastră trebuie să știe dacă:

- **ați avut un alt tip de cancer decât melanomul sau NSCLC**, deoarece este posibil să prezentați un risc mai mare de apariție a cancerelor non-cutanate când luați Mekinist.

Adresați-vă medicului în cazul în care considerați că oricare dintre acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră.

Afecțiuni la care trebuie să fiți atenți

Unele persoane care iau Mekinist dezvoltă alte afecțiuni care pot fi severe. Trebuie să știți la ce simptome importante să fiți atenți.

Sângerare

Administrarea Mekinist sau a asocierii de Mekinist și dabrafenib poate duce la sângerare gravă, inclusiv la nivelul creierului dumneavoastră, sistemului digestiv (cum este stomacul, rectul sau intestinul), plămânilor și altor organe, ceea ce poate duce la deces. Simptomele pot include:

- durere de cap, amețeli sau stare de slăbiciune
- sânge în scaun sau scaun de culoare neagră
- sânge în urină
- durere de stomac
- tuse cu sânge / vărsături cu sânge

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Febră

Administrarea Mekinist sau a asocierii de Mekinist și dabrafenib poate duce la apariția febrei, cu toate că aceasta este mai probabilă dacă luați tratamentul combinat (vezi și pct. 4). În unele cazuri, persoanele care fac febră pot prezenta tensiune arterială mică, amețeli sau alte simptome.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă faceți febră peste 38° C sau simțiți că urmează să faceți febră în timpul tratamentului cu acest medicament.

Tulburări ale inimii

Mekinist poate cauza probleme ale inimii sau poate agrava probleme existente ale inimii (vezi și „Afecțiuni ale inimii” la pct. 4) la persoanele care iau Mekinist în asociere cu dabrafenib.

Spuneți-i medicului dacă aveți o tulburare a inimii. Medicul va efectua teste pentru a verifica dacă inima dumneavoastră funcționează corect înainte și în timpul tratamentului cu acest medicament. Spuneți-i imediat medicului dacă simțiți: că vă bate inima cu putere, prea repede sau că bătăile sunt neregulate sau dacă sunteți amețiți, obosiți, aveți o ușoară stare de confuzie, greutate în respirație sau umflare a picioarelor. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă tratamentul sau să îl oprească definitiv.

Modificări la nivelul pielii care pot indica un nou cancer al pielii

Medicul dumneavoastră vă va verifica pielea înainte să începeți să luați acest medicament și, în mod regulat, în timpul administrării acestuia. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări la nivelul pielii în timp ce luați acest medicament sau după tratament (vezi și pct. 4).

Probleme oculare

În timp ce luați acest medicament, medicul dumneavoastră trebuie să vă examineze ochii.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați roșeață și iritație la nivelul ochilor, vedere încețoșată, durere sau alte tulburări de vedere în timpul tratamentului (vezi și pct. 4). Mekinist poate cauza probleme oculare, inclusiv orbire. Nu se recomandă Mekinist dacă ați avut vreodată blocate vena care drenează ochiul (ocluzia venei retiniene). Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați următoarele simptome de probleme oculare: vedere încețoșată, pierderea vederii sau alte modificări de vedere, dacă vedeți puncte colorate sau aure (contururi încețoșate în jurul obiectelor) pe durata tratamentului. Dacă este necesar, medicul poate decide să întrerupă sau să oprească definitiv tratamentul.

Probleme la nivelul ficatului

Mekinist, sau asocierea cu dabrafenib, pot cauza probleme cu ficatul, ceea ce poate determina afecțiuni grave, cum sunt hepatita și insuficiența hepatică, care pot fi letale. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic. Semnele că ficatul dumneavoastră nu funcționează corect pot include:

- pierderea apetitului alimentar
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- durere de stomac (abdomen)
- îngălbenirea pielii sau albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi pe piele

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Probleme cu plămânii sau respirația

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice probleme cu plămânii sau cu respirația, inclusiv dificultate de respirație însoțită deseori de tuse seacă, scurtarea respirației și fatigabilitate. Medicul dumneavoastră poate aranja să vă verifice funcția plămânilor înainte de a lua acest medicament.

Dureri musculare

Mekinist poate duce la ruperea mușchilor (rabdomioliză). **Spuneți medicului dumneavoastră** cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome:

- dureri musculare
- urină închisă la culoare din cauza afectării rinichilor

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să întrerupeți tratamentul temporar sau definitiv.

→ **Citiți informațiile „Reacții adverse severe posibile” de la pct. 4 în acest prospect.**

Orificiu la nivelul stomacului sau intestinului (perforație)

Utilizarea Mekinist sau a Mekinist împreună cu dabrafenib poate crește riscul apariției de perforații la nivelul peretelui intestinului. Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă prezentați durere abdominală severă.

Reacții grave la nivelul pielii

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii la persoanele care au luat Mekinist în asociere cu dabrafenib. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice modificări la nivelul pielii (vezi pct. 4 pentru simptome la care trebuie să fiți atent).

Boală inflamatorie care afectează în principal pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici

O boală inflamatorie care afectează în principal pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici (sarcoidoză). Printre simptomele frecvente de sarcoidoză se pot număra tuse, dificultăți la respirație, ganglioni limfatici umflați, tulburări de vedere, febră, oboseală, articulații umflate și dureroase, precum și umflături sensibile pe piele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Tulburări ale sistemului imunitar

În cazuri rare, Mekinist în asociere cu dabrafenib poate determina o afecțiune (limfohistiocitoză hemofagocitară sau LHH) în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, ganglioni limfatici măriți, probleme la respirație, apariția de vânătăi cu ușurință, tulburări ale rinichilor și probleme cardiace. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp.

Sindrom de liză tumorală

Dacă prezentați următoarele simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră, deoarece aceasta poate fi o afecțiune care vă poate pune viața în pericol: greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect tulbure, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Aceste simptome se datorează complicațiilor metabolice multiple, care pot apărea în timpul tratamentului pentru cancer, fiind cauzate de produșii de descompunere ai celulelor canceroase aflate în moarte celulară (sindromul de liză tumorală sau SLT) și pot duce la modificări ale funcției renale (vezi și pct. 4).

Copii și adolescenți

Mekinist nu este recomandat pentru copii și adolescenți deoarece nu se cunosc efectele Mekinist la persoane cu vârsta sub 18 ani.

Mekinist împreună cu alte medicamente

Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ și medicamente eliberate fără prescripție medicală. Păstrați o listă cu medicamentele pe care le luați, pentru a o putea arăta medicului, farmacistului sau asistentei medicale atunci când începeți administrarea unui medicament nou.

Mekinist împreună cu alimente și băuturi

Este important să luați Mekinist pe stomacul gol deoarece alimentele afectează absorbția medicamentului în organism (vezi pct. 3).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Mekinist nu este recomandat pentru utilizarea în timpul sarcinii.

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Mekinist poate dăuna fătului.
- Dacă sunteți femeie la vârstă fertilă, trebuie să utilizați o metodă sigură de contracepție în perioada în care luați Mekinist și timp de cel puțin 16 săptămâni după încetarea administrării.
- Metodele contraceptive hormonale (cum sunt pilulele, injecții sau plasturi) ar putea să nu funcționeze la fel de eficient dacă luați Mekinist concomitent cu dabrafenib. Trebuie să folosiți o altă metodă contraceptivă eficientă, astfel încât să nu rămâneți gravidă pe durata administrării acestei combinații de medicamente. Adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări.
- Dacă rămâneți gravidă în perioada în care luați Mekinist, informați imediat medicul.

Mekinist nu este recomandat pentru utilizare în perioada de alăptare

Nu se cunoaște dacă componentele Mekinist pot trece în laptele matern.

Dacă alăptați sau plănuți să alăptați, trebuie să vă informați medicul. Se recomandă să nu alăptați în perioada de administrare a Mekinist. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți decide dacă veți lua Mekinist sau veți alăpta.

Fertilitatea – bărbați și femei

Mekinist poate afecta fertilitatea, atât la bărbați, cât și la femei.

Administrarea Mekinist împreună cu dabrafenib: Este posibil ca dabrafenib să reducă definitiv fertilitatea la bărbați. În plus, numărul spermatozoidelor la bărbații care iau dabrafenib poate fi diminuat în timpul tratamentului și este posibil ca acesta să nu mai revină la valorile normale după oprirea tratamentului cu acest medicament.

Înainte de a iniția tratamentul cu dabrafenib, discutați cu medicul dumneavoastră în legătură cu opțiunile pe care le aveți de a vă spori șansele de a avea copii în viitor.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la efectele medicamentului asupra fertilității, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Mekinist poate genera reacții adverse care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Evitați să conduceți vehicule și să folosiți utilaje dacă vă simțiți obosiți sau slăbiți, dacă aveți probleme cu vederea sau un nivel scăzut de energie.

Găsiți descrierile acestor efecte în celelalte secțiuni (vezi punctele 2 și 4).

Citiți informațiile din prospectul de față ca îndrumare.

Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă sunteți nesiguri asupra vreunui aspect. Chiar și boala, simptomele și situația tratamentului vă pot afecta și capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Mekinist conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Mekinist

Luați întotdeauna acest medicament exact cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât să luați

Doza obișnuită de Mekinist, fie administrat singur, fie în asociere cu dabrafenib, este de un comprimat de 2 mg o dată pe zi. Doza recomandată de dabrafenib, când este administrat în asociere cu Mekinist, este de 150 mg de două ori pe zi.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă micșoreze doza dacă prezentați reacții adverse.

Nu luați mai mult Mekinist decât v-a recomandat medicul deoarece acesta poate crește riscul de reacții adverse.

Cum să luați

Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar plin cu apă.

Luați Mekinist o dată pe zi, pe stomacul gol (cu cel puțin 1 oră înainte de masă sau la 2 ore după).

Aceasta înseamnă că:

- după ce luați Mekinist, trebuie să așteptați cel puțin 1 oră înainte de a mânca.
- după ce mâncați, trebuie să așteptați cel puțin 2 ore înainte de a lua Mekinist

Luați Mekinist aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

Dacă luați mai mult Mekinist decât trebuie

Dacă luați prea multe tablete de Mekinist, contactați imediat medicul, farmacistul sau asistenta medicală pentru recomandări. Dacă este posibil, arătați-le pachetul de Mekinist și acest prospect.

Dacă uitați să luați Mekinist

Dacă doza uitată este depășită cu mai puțin de 12 ore, luați doza imediat ce vă amintiți.

Dacă doza uitată este depășită cu mai mult de 12 ore, săriți peste doza respectivă și luați doza următoare la ora normală.

Apoi continuați administrarea comprimatului la intervale regulate, ca de obicei.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Mekinist

Luați Mekinist atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu opriți administrarea decât la recomandarea medicului.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la cum să luați Mekinist, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Cum să luați Mekinist în asociere cu dabrafenib

- Luați Mekinist administrat în asociere cu dabrafenib exact cum v-au spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Nu modificați doza sau nu opriți administrarea Mekinist sau dabrafenib dacă medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală nu vă spun acest lucru.
- Luați **Mekinist o dată pe zi** și luați **dabrafenib de două ori pe zi**. Vă poate face bine să deprindeți obiceiul de a lua ambele medicamente la aceeași oră în fiecare zi. Mekinist trebuie luat **fie** cu doza de dimineață de dabrafenib, **fie** cu doza de seară de dabrafenib. Dozele de dabrafenib trebuie luate la interval de 12 ore una față de cealaltă.
- Luați Mekinist și dabrafenib pe stomacul gol, cu minimum o oră înaintea mesei sau la două ore după masă. Luați-le întregi, cu un pahar plin cu apă.
- Dacă omiteți o doză de Mekinist sau dabrafenib, luați-o cât mai repede când vă amintiți: Nu compensați dozele uitate și luați doza următoare la ora programată:
 - Dacă mai sunt mai puțin de 12 ore până la doza următoare de Mekinist, care este luată o dată pe zi.
 - Dacă mai sunt mai puțin de 6 ore până la doza următoare de dabrafenib, care este luată de două ori pe zi.
- Dacă luați prea mult din Mekinist sau dabrafenib, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Luați comprimatele Mekinist și capsulele dabrafenib cu dumneavoastră când este posibil. Dacă este posibil, arătați-le ambalajele de Mekinist și dabrafenib, fiecare cu prospectul său.
- Dacă prezentați reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să luați doze mai mici de Mekinist și dabrafenib. Luați dozele de Mekinist și dabrafenib exact cum v-au spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse posibile severe

Afecțiuni ale inimii

Mekinist poate afecta cât de bine pompează sângele inima dumneavoastră. Este mai probabil să afecteze persoanele care prezintă deja probleme ale inimii. Veți fi examinați pentru orice probleme ale inimii pe durata administrării Mekinist. Semnele și simptomele problemelor de inimă includ:

- inima bate cu putere, repede sau cu bătaii neregulate
- amețelă
- stare de oboseală
- ușoară stare de confuzie
- scurtarea respirației
- umflarea picioarelor

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă prezentați aceste simptome, fie că sunt la prima apariție sau se agravează.

Tensiune arterială mare

Mekinist poate cauza sau agrava tensiunea arterială mare (hipertensiunea arterială). Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală trebuie să vă verifice tensiunea arterială pe durata tratamentului cu Mekinist. Sunați imediat medicul sau asistenta medicală dacă aveți tensiune arterială mare sau dacă tensiunea arterială vi se agravează sau aveți dureri severe de cap, ușoară stare de confuzie sau amețeli.

Probleme de sângerare

Mekinist poate cauza probleme severe de sângerare, mai ales la nivelul creierului sau stomacului. Sunați medicul sau asistenta medicală și solicitați asistență medicală imediat dacă aveți semne neobișnuite de sângerare, inclusiv:

- dureri de cap, stare de amețeală sau slăbiciune
- tuse cu sânge sau cheaguri de sânge
- vomă cu sânge sau care arată ca „zațul de cafea”
- scaune negre sau roșii cu aspect de smoală

Probleme ale ochilor (de vedere)

Mekinist poate cauza probleme ale ochilor. Mekinist nu este recomandat dacă ați prezentat vreodată blocarea venei care drenează ochiul (ocluzia venei retiniene). Medicul dumneavoastră v-ar putea recomanda un examen oftalmologic înainte de a lua Mekinist și pe durata administrării. Medicul vă poate cere să opriți administrarea Mekinist sau să vă recomande un control efectuat de un medic specialist, în cazul în care dezvoltăți semne și simptome de vedere care includ:

- pierderea vederii
- roșeață și iritație la nivelul ochilor
- vedere cu puncte colorate
- aură (vedeți contururi încețoșate în jurul obiectelor)
- vedere încețoșată

Modificări la nivelul pielii

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii la persoanele care au luat Mekinist în asociere cu dabrafenib (frecvență necunoscută). Dacă observați oricare dintre următoarele:

- pete roșii pe trunchi, circulare sau în formă de țintă, cu vezicule în partea centrală. Descuamarea pielii. Ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave la nivelul pielii pot fi precedate de febră și simptome similare gripei (sindrom Stevens-Johnson).
- erupție extinsă pe piele, febră și ganglioni limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).

➔ **opriți administrarea medicamentului și solicitați imediat îngrijiri medicale.**

Dacă observați orice modificări la nivelul pielii dumneavoastră în timp ce luați acest medicament, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală cât mai curând posibil.

Până la 3 din 100 persoane care iau Mekinist administrat în asociere cu dabrafenib pot prezenta un tip diferit de cancer numit *carcinom celular cutanat scuamos (cuSCC)*. Alte persoane pot prezenta un tip de cancer de piele numit *carcinom celular bazal (BCC)*. De obicei, aceste modificări ale pielii rămân locale și pot fi îndepărtate chirurgical, tratamentul cu Mekinist și dabrafenib putând fi continuat, fără întrerupere.

Unele persoane care iau Mekinist administrat în asociere cu dabrafenib pot observa, de asemenea, că au apărut noi melanoame. De regulă, aceste melanoame sunt îndepărtate chirurgical, tratamentul cu Mekinist și dabrafenib putând fi continuat, fără întrerupere.

Medicul dumneavoastră vă va verifica pielea înainte să începeți administrarea dabrafenib, apoi va face verificări lunar în timp ce luați dabrafenib și timp de 6 luni de la întreruperea acestuia pentru a încerca să depisteze orice noi cancere de piele.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă va verifica capul, gâtul, gura și ganglionii limfatici și vă va face examinări ale pieptului și zonei stomacului cu computerul-tomograf (examinări CT) în mod regulat. De asemenea, este posibil să vi se facă și analize ale sângelui. Aceste verificări urmăresc depistarea oricăror altor cancere, inclusiv carcinomul celular scuamos, care pot apărea în organismul dumneavoastră. De asemenea, sunt recomandate examene pelviene (la femei) și anale înaintea tratamentului și după acesta.

Mekinist, administrat în monoterapie sau în asociere cu dabrafenib, poate cauza erupție trecătoare pe piele sau erupții asemănătoare cu acneea. Urmăți instrucțiunile medicului cu privire cum să preveniți apariția acestora. Adresați-vă cât mai curând posibil medicului sau asistentei dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, fie că sunt la prima apariție sau se agravează.

Contactați imediat medicul dacă vă apar erupții severe pe piele cu oricare dintre simptomele următoare: vezicule pe piele, vezicule sau afte în gură, exfolierea pielii, febră, roșeață sau umflarea feței, ori a picioarelor.

Anunțați medicul sau asistenta cât mai repede posibil dacă vă apar erupții pe piele sau dacă vi se agravează cele deja existente.

Dureri ale mușchilor

Mekinist poate conduce la distrugerea țesutului muscular (rabdomioliză). Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați simptome noi sau agravante incluzând:

- dureri ale mușchilor
- urină închisă la culoare cauzată de afecțiuni ale rinichilor

Probleme ale plămânilor sau respiratorii

Mekinist poate cauza inflamația plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială). Anunțați medicul sau asistenta medicală dacă apar simptome noi sau se agravează cele deja existente relative la problemele de plămâni sau respiratorii, inclusiv:

- scurtarea respirației
- tuse
- oboseală

Tulburări ale sistemului imunitar

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite, care pot provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară), vezi pct. 2 (cu frecvență rară).

Sindrom de liză tumorală

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele simptome: greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect tulbure, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni care rezultă din descompunerea rapidă a celulelor canceroase, care la unele persoane poate fi letală (sindrom de liză tumorală sau SLT), vezi pct. 2 (cu frecvență necunoscută).

Reacții adverse posibile la pacienții cărora li se administrează Mekinist în monoterapie

Reacții adverse pe care este posibil să le prezentați când luați Mekinist singur sunt următoarele:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Sângerări, în diverse zone ale corpului, care pot fi ușoare sau severe
- Tuse
- Scurtarea respirației
- Diaree
- Stare de greață și vomă
- Constipație
- Dureri de stomac
- Gură uscată
- Erupecii trecătoare pe piele, erupții similare acneei, roșeață la nivelul feței, piele uscată sau cu mâncărimi (vezi și „Modificări la nivelul pielii”, mai sus, la pct. 4)
- Căderea neobișnuită sau rădarea părului
- Lipsă de energie sau senzație de slăbiciune sau oboseală
- Umflarea mâinilor sau picioarelor (edem periferic)
- Febră

Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la analizele de sânge

- Rezultate anormale ale analizelor de sânge privind funcția ficatului

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Inflamația foliculilor de păr din piele
- Afecțiuni ale unghiilor, precum schimbarea patului unghial, dureri la nivelul unghiilor, infecții și umflări ale cuticulelor
- Infecție a pielii (celulită)
- Erupecii pe piele cu pustule (vezi și „Modificări la nivelul pielii” mai sus, la pct. 4)
- Reacții alergice (hipersensibilitate)
- Deshidratare (nivele scăzute de apă sau lichide)
- Vedere încețoșată
- Umflare în jurul ochilor
- Probleme de vedere (vezi și „Probleme ale ochilor (de vedere)” mai sus, la pct. 4)
- Modificări în capacitatea inimii de a pompa sângele (insuficiență ventriculară stângă) (vezi și „Afecțiuni ale inimii” mai sus la pct. 4)
- Ritm al inimii mai scăzut decât valoarea normală și/sau o scădere a ritmului inimii
- Umflare localizată în țesut
- Inflamații ale plămânilor (pneumonită sau boală pulmonară interstițială)
- Afte sau ulcerații ale gurii, inflamații ale membranelor mucoase
- Roșeață, crăpături sau fisuri ale pielii
- Mâini și picioare roșii și dureroase
- Umflarea feței
- Inflamație a mucoaselor
- Stare de slăbiciune
- Probleme la nivelul nervilor care pot produce durere, pierdere a sensibilității sau furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor și/sau slăbiciune musculară (neuropatie periferică)

Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- Număr scăzut de hematii (anemie), rezultate anormale la testarea creatin fosfokinazei, o enzimă care se găsește principal la nivelul inimii, creierului și a mușchilor scheletului

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Umflarea ochiului cauzată de o scurgere de lichid (corioretinopatie) (vezi și „Probleme ale ochilor (de vedere)” mai sus, la pct. 4)
- Umflarea nervilor din spatele ochiului (edem papilar) (vezi și „Probleme ale ochilor (de vedere)” mai sus, la pct. 4)
- Separarea membranei sensibile la lumină din spatele ochiului (retina) de pe straturile de susținere (dezlipire de retină) (vezi și „Probleme ale ochilor (de vedere)” mai sus, la pct. 4)
- Blocarea venei care drenează ochiul (ocluzia venei retiniene) (vezi și „Probleme ale ochilor (de vedere)” mai sus, la pct. 4)
- Diminuarea capacității inimii de pompare a sângelui, ducând la scurtarea respirației, oboseală extremă și umflarea gleznelor și picioarelor (insuficiență cardiacă)
- Un orificiu (perforație) la nivelul stomacului sau intestinului
- Inflamație a intestinului (colită)
- Distrugerea țesutului muscular care poate provoca dureri ale mușchilor și afectări ale rinichilor (rabdomioliză)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Bătăi neregulate ale inimii (bloc atrioventricular)

Reacții adverse la administrarea Mekinist împreună cu dabrafenib

Când luați Mekinist și dabrafenib împreună, este posibil să prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, deși frecvența acestora se poate modifica (poate crește sau poate scădea).

De asemenea, puteți prezenta **reacțiile adverse suplimentare cauzate de administrarea dabrafenib** în același timp cu Mekinist din lista de mai jos.

Spuneți medicul dumneavoastră cât mai repede posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome – fie apărute pentru prima dată, fie agravate.

Vă rugăm să citiți prospectul dabrafenib pentru detalii privind reacțiile adverse pe care le puteți avea când luați acest medicament.

Reacțiile adverse pe care este posibil să le observați când luați Mekinist administrat în asociere cu dabrafenib sunt următoarele:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- Inflamația nasului și gâtului
- Apetit alimentar scăzut
- Durere de cap
- Amețeli
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Sângerări, în diverse zone ale corpului, care pot fi ușoare sau severe (hemoragie)
- Tuse
- Durere de stomac
- Constipație
- Diaree
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
- Eruptii trecătoare pe piele, piele uscată, mâncărime, înroșirea pielii
- Spasme musculare
- Lipsă de energie, slăbiciune
- Frisoane
- Umflarea mâinilor sau picioarelor (edem periferic)
- Febră
- Afecțiuni asemănătoare gripei

Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la analizele de sânge

- Valori anormale ale ficatului la analizele de sânge

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Infecție a aparatului urinar
- Efecte la nivelul pielii, inclusiv infectarea pielii (celulită), inflamarea foliculilor de păr de la nivelul pielii, tulburări la nivelul unghiilor, cum sunt modificări ale patului unghiilor, durere la nivelul unghiei, infectare și umflare a cuticulelor, erupții trecătoare pe piele cu vezicule cu puroi, carcinom celular cutanat scuamos (un tip de cancer de piele), papilom (un tip de tumoră a pielii care, de obicei, nu este malignă), excrescențe similare negilor, sensibilitate crescută a pielii la expunerea la lumina solară (vezi și „Modificări la nivelul pielii” mai sus, la pct. 4)
- Deshidratare (niveluri scăzute de apă sau lichid)
- Vedere încețoșată, probleme de vedere, inflamația ochiului (uveită)
- Inima pompează mai puțin eficient
- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Umflarea localizată a țesuturilor
- Scurtarea respirației
- Gură uscată
- Durere sau ulceratii în interiorul gurii, inflamația mucoaselor
- Probleme similare acneei
- Îngroșarea stratului exterior al pielii (hiperkeratoză), pete de piele groasă, aspră sau cu cruste (keratoză actinică), piele crăpată sau fisurată
- Transpirație excesivă, transpirație în timpul nopții
- Căderea neobișnuită sau rădarea părului
- Durere și înroșire la nivelul mâinilor și picioarelor
- Inflamația stratului de țesut gras de sub piele (paniculită)
- Inflamația mucoaselor
- Umflarea feței
- Probleme la nivelul nervilor care pot produce durere, pierdere a sensibilității sau furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor și/sau slăbiciune musculară (neuropatie periferică)

Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge

- Număr scăzut de leucocite
- Scăderea numărului de hematii (anemie), trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui) și a numărului unui tip de leucocite (leucopenie)
- Niveluri scăzute de sodiu (hiponatremie) sau fosfat (hipofosfatemie) în sânge
- Creșterea cantității de zahăr din sânge
- Creșterea valorii creatin fosfokinazei, o enzimă care este eliberată, mai ales, la nivelul inimii, creierului și mușchilor scheletici
- Creșterea cantității anumitor substanțe (enzime) produse de ficat

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Apariția unui nou cancer al pielii (melanom)
- Papilom cutanat
- Reacții alergice (hipersensibilitate)
- Modificări la nivelul ochilor, inclusiv umflarea ochilor cauzată de scurgerea de lichid (corioretinopatie), separarea membranei sensibile la lumină din partea din spate a ochiului (retină) de straturile care o susțin (desprindere retiniană) și umflare în jurul ochilor
- Ritm al inimii mai scăzut decât valoarea normală și/sau o scădere a ritmului inimii
- Inflamarea plămânilor (pneumonită)
- Inflamarea pancreasului
- Inflamație a intestinului (colită)
- Insuficiență renală
- Inflamarea rinichilor
- Boală inflamatorie care afectează în principal pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- Bătăi neregulate ale inimii (bloc atrioventricular)
- Pete în relief pe piele sau ulceratii, dureroase, roșiatice până la purpuriu închis, care apar în special pe brațe, picioare, față și gât, însoțite de febră (semne de dermatoză neutrofilică febrilă acută)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- Un orificiu (perforație) la nivelul stomacului sau intestinului

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Inflamația mușchiului inimii (miocardită) care poate duce la senzația de lipsă de aer, febră, palpitații și durere în piept
- Piele inflamată, care se descuamează (dermatită exfoliativă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Mekinist

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

A se ține flaconul bine închis, cu agent deshidratant în interior (recipient cilindric de mici dimensiuni).

Odată deschis, flaconul poate fi păstrat timp de 30 zile la temperaturi nu mai mari de 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Mekinist

- Substanța activă este trametinib. Fiecare comprimat filmat conține trametinib dimetil sulfoxid echivalent cu 0,5 mg sau 2 mg de trametinib.
- Celelalte componente sunt
 - Tabletă: manitol (E421), celuloză microcristalină (E460), hipromeloză (E464), croscarmeloză sodică (E468), stearat de magneziu (E470b), laurilsulfat de sodiu și dioxid de siliciu coloidal (E551)
 - Filmul tabletei: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), polietilen glicol, oxid galben de fer (E172) (pentru tabletele de 0,5 mg), polisorbit 80 (E433) și oxid roșu de fer (E172) (pentru tabletele de 2 mg).

Cum arată Mekinist și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Mekinist 0,5 mg sunt de culoare galbenă, formă ovală modificată, biconvexe, inscripționate cu sigla companiei pe o față și cu „TT” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Mekinist 2 mg sunt de culoare roz, rotunde, biconvexe, inscripționate cu sigla companiei pe o față și cu „LL” pe cealaltă față.

Comprimatele filmate sunt furnizate în flacoane din plastic, opace, de culoare albă, cu capace filetate din plastic. Un flacon conține 7 sau 30 comprimate.

Flacoanele includ un silicagel deshidratant, într-un recipient cilindric de mici dimensiuni. Agentul deshidratant trebuie păstrat la interiorul flaconului și nu trebuie înghițit.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.