

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mekinist 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Mekinist 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Mekinist 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει trametinib dimethyl sulfoxide που ισοδυναμεί με 0,5 mg trametinib.

Mekinist 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει trametinib dimethyl sulfoxide που ισοδυναμεί με 2 mg trametinib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Mekinist 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, τροποποιημένα οβάλ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, περίπου 4,8 x 8,9 mm, που φέρουν χαραγμένο το «GS» στην μία πλευρά και το «TFC» στην άλλη πλευρά.

Mekinist 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, περίπου 7,5 mm, που φέρουν χαραγμένο το «GS» στην μία πλευρά και το «HMJ» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μελάνωμα

Το trametinib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Η μονοθεραπεία με trametinib δεν έχει επιδείξει κλινική δραστηριότητα σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει εξέλιξη με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF (βλ. παράγραφο 5.1).

Επικουρική θεραπεία του μελανώματος

Το trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενήλικων ασθενών με μελάνωμα Σταδίου III με μετάλλαξη BRAF V600, μετά από πλήρη εξαίρεση.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Το trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με τη μετάλλαξη BRAF V600.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με trametinib θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται μόνο από εκπαιδευμένο ιατρό με εμπειρία στη χορήγηση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν τη λήψη του trametinib, θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι οι ασθενείς έχουν όγκο με τη μετάλλαξη BRAF V600 με τη χρήση μίας έγκυρης εξέτασης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του trametinib, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με dabrafenib, είναι 2 mg ημερησίως. Η συνιστώμενη δόση του dabrafenib, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib είναι 150 mg δύο φορές ημερησίως.

Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται οι ασθενείς να συνεχίζουν τη θεραπεία με trametinib έως ότου πάψουν να αποκομίζουν πλέον όφελος ή την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. Πίνακα 2). Στην περίπτωση επικουρικής θεραπείας για μελάνωμα, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για μια περίοδο 12 μηνών εκτός εάν παρουσιαστεί υποτροπή της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν παραλειφθεί μία δόση trametinib, αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο εάν μεσολαβούν περισσότερες από 12 ώρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Αν παραλειφθεί μία δόση dabrafenib, όταν το trametinib χορηγείται σε συνδυασμό με dabrafenib, η δόση του dabrafenib θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο εάν μεσολαβούν περισσότερες από 6 ώρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Προσαρμογές της δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτήσει τη μείωση της δόσης, την προσωρινή διακοπή ή την οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ Πίνακες 1 και 2).

Δεν συνιστώνται προσαρμογές της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες από δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cuSCC) ή νέο πρωτοπαθές μελάνωμα (βλ. ΠΧΠ dabrafenib για περαιτέρω λεπτομέρειες)

Πίνακας 1 Συνιστώμενες μειώσεις δοσολογικού επιπέδου

Επίπεδο δόσης	Δόση trametinib Σε χρήση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib	Δόση dabrafenib* Μόνο όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib
Δόση έναρξης	2 mg άπαξ ημερησίως	150 mg δύο φορές ημερησίως
1 ^η μείωση της δόσης	1,5 mg άπαξ ημερησίως	100 mg δύο φορές ημερησίως
2 ^η μείωση της δόσης	1 mg άπαξ ημερησίως	75 mg δύο φορές ημερησίως
3 ^η μείωση της δόσης (μόνο για συνδυασμό)	1 mg άπαξ ημερησίως	50 mg δύο φορές ημερησίως
Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του trametinib κάτω του 1 mg άπαξ ημερησίως, είτε χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με dabrafenib. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του dabrafenib, κάτω των 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib.		
*παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib παράγραφος Δοσολογία και τρόπος χορήγησης για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία του dabrafenib σε μονοθεραπεία		

Πίνακας 2 Πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης με βάση το βαθμό οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ)

Βαθμός (CTC-AE)*	Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης του trametinib Σε χρήση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib
Βαθμός 1 ή Βαθμός 2 (Ανεκτή)	Συνεχίστε τη θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις
Βαθμός 2 (Μη ανεκτή) ή Βαθμός 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα γίνει Βαθμού 0-1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας.
Βαθμός 4	Διακόψτε τη θεραπεία οριστικά ή προσωρινά έως ότου η τοξικότητα γίνει Βαθμού 0 έως 1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας.
* Ένταση κλινικών ανεπιθύμητων ενεργειών με βάση τα Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα εκδ. 4.0 (CTC-AE)	

Όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός ατόμου αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, μπορεί να εξετασθεί η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης ακολουθώντας τα ίδια δοσολογικά βήματα με την αποκλιμάκωση. Η δόση του trametinib δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 2 mg ημερησίως.

Εάν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με τη θεραπεία τοξικότητες όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib, τότε και οι δύο θεραπείες θα πρέπει ταυτόχρονα να μειώσουν τη δόση τους, να διακοπούν προσωρινά ή οριστικά. Εξαιρέσεις όπου τροποποιήσεις της δόσης είναι απαραίτητες για μία μόνο από τις δύο θεραπείες όπως περιγράφεται παρακάτω για πυρεξία, ραγοειδίτιδα, μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS (που αφορούν κυρίως την dabrafenib), μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO), αποκόλληση του μελάγχρου επιθυλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) και διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) / πνευμονίτιδα (που αφορούν κυρίως την trametinib).

Εξαιρέσεις, τροποποίησης της δόσης (όπου είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης για μία μόνο από τις δύο θεραπείες) για επιλεγμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Πυρεξία

Όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib και η θερμοκρασία του ασθενούς είναι $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib.

Ραγοειδίτιδα

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δοσολογίας εξ' αιτίας της ραγοειδίτιδας για όσο διάστημα αποτελεσματικές τοπικές θεραπείες μπορούν να ελέγξουν την οφθαλμική φλεγμονή. Αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην τοπική οφθαλμική θεραπεία, το dabrafenib θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου η οφθαλμική φλεγμονή υποχωρήσει και έπειτα το dabrafenib θα πρέπει να επαναχορηγείται σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib. (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS

Τα οφέλη και οι κίνδυνοι πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν τη συνέχιση της θεραπείας με dabrafenib σε ασθενείς με μη δερματική κακοήθεια θετική στη μετάλλαξη RAS. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib.

Μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) /Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Το trametinib θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά σε ασθενείς που έχουν ασυμπτωματική, απόλυτη μείωση του LVEF $> 10\%$ σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς και το κλάσμα εξώθησης είναι κάτω του οριζόμενου από το ίδρυμα κατώτατου φυσιολογικού ορίου (LLN) (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του dabrafenib όταν το trametinib λαμβάνεται σε συνδυασμό με το dabrafenib.. Εάν το LVEF επανέλθει, τότε η θεραπεία με το trametinib μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου, αλλά η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο με προσεκτική παρακολούθηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Το trametinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας Βαθμού 3 ή 4 ή κλινικά σημαντική μείωση του LVEF η οποία δεν ανακάμπτει εντός 4 εβδομάδων. (βλ. παράγραφο 4.4).

Απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO) και αποκόλληση του μελάγχροος επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED)

Εάν οι ασθενείς αναφέρουν νέες οπτικές διαταραχές όπως μειωμένη κεντρική όραση, θαμπή όραση, η απώλεια της όρασης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια λήψης της θεραπείας με trametinib, συνιστάται άμεση οφθαλμολογική αξιολόγηση. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με RVO, η θεραπεία με trametinib είτε χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με dabrafenib, θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του dabrafenib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib. Σε περίπτωση διάγνωσης RPED, ακολουθήστε το πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 3 που ακολουθεί για το trametinib (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 3 Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το trametinib για RPED

Βαθμού 1 RPED	Συνεχίστε τη θεραπεία με μηνιαία αξιολόγηση του αμφιβληστροειδούς έως την αποδρομή. Εάν η RPED επιδεινωθεί ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες και διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του trametinib για έως και 3 εβδομάδες
Βαθμού 2-3 RPED	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του trametinib για έως και 3 εβδομάδες
Βαθμού 2-3 RPED που βελτιώνεται σε Βαθμού 0-1 εντός 3 εβδομάδων	Επανεναρξη του trametinib σε χαμηλότερη δόση (μείωση κατά 0,5 mg) ή διακοπή του trametinib σε ασθενείς που λαμβάνουν trametinib 1 mg ημερησίως
Βαθμού 2-3 RPED που δεν βελτιώνεται σε τουλάχιστον Βαθμού 1 εντός 3 εβδομάδων	Διακόψτε οριστικά το trametinib

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Η χορήγηση του trametinib θα πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή προοδευτικά πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί. Το trametinib πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD ή πνευμονίτιδα. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του dabrafenib όταν το trametinib λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib σε περιπτώσεις ILD ή πνευμονίτιδας.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα με το trametinib σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ως εκ τούτου δεν μπορεί να καθοριστεί η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης έναρξης. Το trametinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ως εκ τούτου δεν μπορεί να καθοριστεί η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης έναρξης. Το trametinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib.

Μη Καυκάσιοι ασθενείς

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του trametinib σε μη Καυκάσιους ασθενείς δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών. Μπορεί να απαιτηθούν πιο συχνές προσαρμογές της δόσης (βλ. Πίνακες 1 και 2 παραπάνω) σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του trametinib σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Μελέτες σε ζώα νεαρής ηλικίας έχουν δείξει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες δεν παρατηρήθηκαν σε ενήλικα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Το trametinib θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος με ένα γεμάτο ποτήρι νερό. Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται και πρέπει να λαμβάνονται χωρίς φαγητό, τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από γεύμα.

Συνιστάται η δόση του trametinib να λαμβάνεται σε παρόμοια ώρα κάθε ημέρα. Όταν το trametinib και το dabrafenib λαμβάνονται σε συνδυασμό, η ημερήσια δόση του trametinib θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα είτε με την πρωινή είτε με την βραδυνή δόση του dabrafenib.

Σε περίπτωση εμέτου από τον ασθενή μετά τη λήψη του trametinib, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει εκ νέου τη δόση και θα πρέπει να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib για πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χορήγησης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με trametinib.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το trametinib χορηγείται σε συνδυασμό με dabrafenib, θα πρέπει να συμβουλευέστε την ΠΧΠ του dabrafenib πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με dabrafenib, παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib.

Εξέταση BRAF V600

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του trametinib δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς των οποίων το μελάνωμα ήταν αρνητικό για τη μετάλλαξη BRAF V600.

Μονοθεραπεία με trametinib σε σύγκριση με αναστολείς του BRAF

Η μονοθεραπεία με trametinib δεν έχει συγκριθεί με αναστολέα του BRAF σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μη εξαιρεσιμό ή μεταστατικό μελάνωμα. Βάσει συγκρίσεων μεταξύ μελετών, τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη φαίνεται να καταδεικνύουν παρόμοια αποτελεσματικότητα μεταξύ του trametinib και των αναστολέων του BRAF. Τα συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης, ωστόσο, ήταν χαμηλότερα σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με trametinib σε σύγκριση με εκείνα που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με αναστολείς του BRAF.

Trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε ασθενείς με μελάνωμα οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη υπό αναστολέα BRAF

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό του trametinib με dabrafenib οι οποίοι είχαν παρουσιάσει εξέλιξη υπό προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού θα είναι χαμηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, άλλες θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξετάζονται πριν από τη θεραπεία με το συνδυασμό σε αυτόν τον πληθυσμό που έχει προηγουμένως λάβει σε αγωγή με αναστολέα του BRAF. Η αλληλουχία των θεραπειών μετά από εξέλιξη υπό θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF δεν έχει καθιερωθεί.

Νέες κακοήθειες

Μπορεί να εμφανισθούν νέες δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το dabrafenib.

Δερματικές κακοήθειες

Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cuSCC)

Περιστατικά (cuSCC) (περιλαμβανομένου του κερατοαναθήματος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με trametinib, σε συνδυασμό με dabrafenib. Περιστατικά cuSCC μπορούν να αντιμετωπισθούν με εξαίρεση και δεν απαιτούν τροποποίηση της θεραπείας. Παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib (παράγραφος 4.4).

Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα

Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα αναφέρθηκε σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με trametinib, σε συνδυασμό με dabrafenib. Περιστατικά νέου πρωτοπαθούς μελανώματος μπορούν να αντιμετωπισθούν με εξαίρεση και δεν απαιτούν τροποποίηση της θεραπείας. Παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib (παράγραφος 4.4).

Μη-δερματικές κακοήθειες

Με βάση το μηχανισμό δράσης του το dabrafenib μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο μη-δερματικών κακοηθειών όταν είναι παρούσες μεταλλάξεις RAS. Όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib, παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib (παράγραφος 4.4). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib εξαιτίας θετικών στη μετάλλαξη RAS κακοηθειών όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας και θανατηφόρων αιμορραγιών, έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς που ελάμβαναν trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.8). Η πιθανότητα εμφάνισης αυτών των επεισοδίων σε ασθενείς με ασταθείς ή/και συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις ή χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (< 75.000) δεν έχει καθοριστεί καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση των αντιαιμοπεταλιακών ή της αντιπηκτικής θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Μείωση LVEF/Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχει αναφερθεί ότι το trametinib μειώνει το LVEF όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της μείωσης του LVEF ήταν μεταξύ 2 και 5 μηνών.

Το trametinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραχή της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Οι ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, καρδιακή ανεπάρκεια Κατηγορίας II, III, ή IV κατά New York Heart Association, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εντός των τελευταίων 6 μηνών, κλινικά σημαντικές μη ελεγχόμενες αρρυθμίες και μη ελεγχόμενη υπέρταση αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, η ασφάλεια της χρήσης σε αυτό τον πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Το LVEF θα πρέπει να αξιολογείται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας με trametinib, ένα μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας και εν συνεχεία σε περίπου τριμηνιαία διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 σχετικά με την τροποποίηση της δόσης).

Σε ασθενείς που λαμβάνουν trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib, υπήρξαν περιστασιακές αναφορές οξείας, σοβαρή δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω μυοκαρδίτιδας. Πλήρης ανάρρωση παρατηρήθηκε όταν η θεραπεία διακόπηκε. Οι γιατροί θα πρέπει να είναι σε ετοιμότητα για το ενδεχόμενο μυοκαρδίτιδας σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα ή επιδεινούμενα καρδιακά σημεία ή συμπτώματα.

Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.8). Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της πυρεξίας αυξάνονται με τη θεραπεία συνδυασμού (βλ. dabrafenib ΠΧΠ. Παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς που λαμβάνουν trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib, η πυρεξία μπορεί να συνοδεύεται από σοβαρά ρίγη, αφυδάτωση, και υπόταση που σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib και η θερμοκρασία του ασθενούς είναι $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib (παράγραφος 4.2) για τροποποιήσεις της δόσης του dabrafenib. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib.

Υπέρταση

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib σε ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το trametinib, με ρύθμιση της υπέρτασης με καθιερωμένη θεραπεία, κατά περίπτωση.

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Σε μία μελέτη Φάσης III, το 2,4% (5/211) των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με μονοθεραπεία με trametinib ανέπτυξαν ILD ή πνευμονίτιδα. Και για τους πέντε ασθενείς απαιτήθηκε νοσηλεία. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση της ILD ή της πνευμονίτιδας ήταν 160 ημέρες (εύρος: 60 έως 172 ημέρες). Στις μελέτες MEK115306 και MEK116513 $< 1\%$ (2/209) και 1% (4/350), αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib ανέπτυξαν πνευμονίτιδα ή ILD (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χορήγηση του trametinib θα πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή προοδευτικά πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί. Το trametinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD ή πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Αν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib τότε η θεραπεία με dabrafenib μπορεί να συνεχίζεται με την ίδια δόση.

Οπτική δυσλειτουργία

Διαταραχές που σχετίζονται με οπτική διαταραχή συμπεριλαμβανομένων των RPED και RVO, μπορεί να εμφανισθούν με το trametinib. Συμπτώματα όπως θامπή όραση, μειωμένη οξύτητα και άλλα οπτικά φαινόμενα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Σε κλινικές μελέτες έχουν επίσης αναφερθεί ιρίτιδα και ιριδοκυκλίτιδα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib.

Το trametinib δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό RVO. Η ασφάλεια του trametinib σε άτομα με παράγοντες προδιάθεσης για ανάπτυξη RVO, όπως μη ελεγχόμενο γλαύκωμα ή οφθαλμική υπέρταση, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης ή ιστορικό υπεργλοιότητας ή σύνδρομο υπερπηκτικότητας, δεν έχει καθορισθεί.

Εάν οι ασθενείς αναφέρουν νέες οπτικές διαταραχές όπως μειωμένη κεντρική όραση, θαμπή όραση ή απώλεια της όρασης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με trametinib, συνιστάται άμεση οφθαλμολογική αξιολόγηση. Σε περίπτωση διάγνωσης RPED θα πρέπει να ακολουθείται το πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης στον Πίνακα 3 (βλ. παράγραφο 4.2). Αν γίνει διάγνωση ραγοειδίτιδας, παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib παράγραφος 4.4. Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με RVO, η θεραπεία με trametinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του dabrafenib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib μετά από διάγνωση RVO ή RPED. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib μετά από διάγνωση ραγοειδίτιδας.

Εξάνθημα

Έχει παρατηρηθεί εξάνθημα σε περίπου 60% των ασθενών σε μελέτες μονοθεραπείας με trametinib και σε περίπου 24% των ασθενών όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και δεν απαιτήθηκε διακοπή ή μείωση της δόσης.

Ραβδομύλωση

Ραβδομύλωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν trametinib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι ασθενείς μπόρεσαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με trametinib. Σε πιο σοβαρές περιπτώσεις απαιτήθηκε νοσηλεία, προσωρινή ή οριστική διακοπή του trametinib. Τα σημεία ή τα συμπτώματα της ραβδομύλωσης θα πρέπει να υποβάλλονται σε κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και θεραπεία όπως ενδείκνυται.

Νεφρική ανεπάρκεια

Νεφρική ανεπάρκεια έχει ταυτοποιηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε κλινικές μελέτες. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib (παράγραφος 4.4).

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε κλινικές μελέτες. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib (παράγραφος 4.4).

Ηπατικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με trametinib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib κάθε τέσσερις εβδομάδες για 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με trametinib. Η ηπατική παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικώς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική απέκκριση αποτελούν τις κύριες οδούς αποβολής του trametinib, η χορήγηση του trametinib θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Θρόμβωση των εν τω βάθει φλεβών (DVT)/Πνευμονική εμβολή (PE)

Πνευμονική εμβολή ή θρόμβωση εν τω βάθει φλέβας μπορεί να παρουσιαστεί όταν το trametinib χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, όπως δύσπνοια, πόνο στο στήθος, ή πρήξιμο του βραχίονα ή στα πόδια, θα πρέπει να αναζητήσουν αμέσως ιατρική φροντίδα. Σε απειλητική για τη ζωή πνευμονική εμβολή να διακόπτεται μόνιμα το trametinib και το dabrafenib.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιστατικά σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCARS), περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνδυασμό dabrafenib/trametinib. Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά των SCARS, το dabrafenib και το trametinib θα πρέπει να διακόπτονται.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Κολίτιδα και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, που συμπεριελάμβαναν θανατηφόρα κατάληξη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib (βλέπε παράγραφο 4.8). Η αγωγή με μονοθεραπεία trametinib ή σε συνδυασμό με dabrafenib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού εκκολπωματίτιδας, μεταστάσεων στον γαστρεντερικό σωλήνα και την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων με αναγνωρισμένο κίνδυνο διάτρησης γαστρεντερικού σωλήνα.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο trametinib

Καθώς το trametinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω αποακετυλίωσης που μεσολαβείται από υδρολυτικά ένζυμα (π.χ. καρβοξυλεστεράσες), δεν είναι πιθανό η φαρμακοκινητική του να επηρεαστεί από άλλους παράγοντες μέσω μεταβολικών αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2). Οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μέσω αυτών των υδρολυτικών ενζύμων δεν μπορούν να αποκλειστούν και θα μπορούσαν να επηρεάσουν την έκθεση στο trametinib.

Το trametinib είναι ένας *in vitro* υπόστρωμα του μεταφορέα εκροής P-gp. Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η υψηλή αναστολή της ηπατικής P-gp μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα trametinib, συνιστάται προσοχή όταν συγχρηγείται trametinib με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί αναστολείς της P-gp (π.χ. βεραπαμίλη, κυκλοσπορίνη, ριτοναβίρη, κινιδίνη, ιτρακοναζόλη).

Επίδραση του trametinib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Με βάση τα δεδομένα *in vitro* και *in vivo*, το trametinib δεν είναι πιθανό να επηρεάσει σημαντικά τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων μέσω αλληλεπίδρασης με τα ένζυμα CYP ή τους μεταφορείς (βλ. παράγραφο 5.2). Το trametinib μπορεί να οδηγήσει σε παροδική αναστολή των υποστρωμάτων του BCRP (π.χ. πιταβαστατίνη) στο έντερο, η οποία μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με κλιμακωτή χορήγηση της δόσης (με διαφορά 2 ωρών) αυτών των παραγόντων και του trametinib.

Συνδυασμός με dabrafenib

Όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ του dabrafenib για αλληλεπιδράσεις.

Επίδραση της τροφής στο trametinib

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το trametinib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από το γεύμα λόγω της επίδρασης της τροφής στην απορρόφηση του trametinib (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Στις γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να δίδεται η συμβουλή να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το trametinib και για 16 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό εάν τα ορμονικά αντισυλληπτικά επηρεάζονται από το trametinib. Για την πρόληψη της κύησης, συνιστάται οι γυναίκες ασθενείς που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά να χρησιμοποιούν μία επιπρόσθετη ή εναλλακτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 16 εβδομάδες μετά τη διακοπή του trametinib.

Η χρήση με dabrafenib μπορεί να καταστήσει τα ορμονικά αντισυλληπτικά λιγότερο αποτελεσματικά και ως εκ τούτου μία εναλλακτική μέθοδο αντισύλληψης, όπως μία μέθοδος φραγμού, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ dabrafenib για περισσότερες πληροφορίες.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες του trametinib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το trametinib δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Αν το trametinib χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης ή αν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει trametinib, η ασθενής θα πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το trametinib απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Επειδή πολλά φαρμακευτικά προϊόντα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα βρέφη που θηλάζουν. Το trametinib δεν πρέπει να χορηγείται σε μητέρες που θηλάζουν. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το trametinib, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους για το trametinib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας σε ζώα, αλλά έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα (βλ. παράγραφο 5.3). Το trametinib μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα στον άνθρωπο.

Άνδρες που λαμβάνουν trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib

Επιπτώσεις στη σπερματογένεση έχουν παρατηρηθεί σε ζώα στα οποία χορηγήθηκε dabrafenib. Οι άρρηνες ασθενείς που λαμβάνουν trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για μειωμένη σπερματογένεση, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib για περισσότερες πληροφορίες.

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το trametinib έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητας του ασθενούς να εκτελεί δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, κινητικές και γνωστικές δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα κόπωσης, ζάλης και οφθαλμικών προβλημάτων που μπορεί να επηρεάσουν αυτές τις δραστηριότητες.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της μονοθεραπείας με trametinib έχει αξιολογηθεί στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας των 329 ασθενών με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600 που αντιμετωπίστηκαν με trametinib 2 mg ημερησίως στις μελέτες MEK114267, MEK113583, και MEK111054. Από αυτούς τους ασθενείς, 211 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με trametinib για μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600 σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή, μελέτη Φάσης III MEK114267 (METRIC) (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 20\%$) για το trametinib ήταν εξάνθημα, διάρροια, κόπωση, περιφερικό οίδημα, ναυτία και δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή.

Η ασφάλεια του trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib έχει αξιολογηθεί στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας 1076 ασθενών με μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600, μελάνωμα Σταδίου III με μετάλλαξη BRAF V600 μετά από πλήρη εξαίρεση (επικουρική θεραπεία) και προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με trametinib 2 mg ημερησίως και dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως. Από αυτούς τους ασθενείς οι 559 έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό για θετικό σε μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης III, τις MEK115306 (COMBI-d) και MEK116513 (COMBI-v), 435 έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό στην επικουρική θεραπεία του μελανώματος Σταδίου III με μετάλλαξη BRAF V600 μετά από πλήρη εξαίρεση σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III την BR115532 (COMBI-AD) και 82 έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό για θετικό σε μετάλλαξη BRAF V600 NSCLC σε μία μη-τυχαιοποιημένη, πολλαπλών κοορτών μελέτη Φάσης II BR113928 (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση $\geq 20\%$) για το trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib ήταν πυρεξία, κόπωση, ναυτία, ρίγη, πονοκέφαλος, διάρροια, έμετος, αρθραλγία, και εξάνθημα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με την κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με τη συχνότητά τους, χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη συνθήκη:

Πολύ συχνές	$\geq 1/10$
Συχνές	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Μη γνωστές	(δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Οι κατηγορίες καθορίστηκαν με βάση τις απόλυτες συχνότητες στα δεδομένα της κλινικής μελέτης. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας της μονοθεραπείας με trametinib (n=329)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Θυλακίτιδα
		Παρωνυχία
		Κυτταρίτιδα
		Φλυκταινώδες εξάνθημα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία ^a
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Αφυδάτωση
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Όραση θαμπή
		Περικογχικό οίδημα
		Οπτική διαταραχή
	Όχι συχνές	Χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια
		Οίδημα της οπτικής θηλής
		Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
		Απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
		Μειωμένο κλάσμα εξώθησης
		Βραδυκαρδία
	Όχι συχνές	Καρδιακή ανεπάρκεια
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση
	Συχνές	Αιμορραγία ^β
		Λεμφοίδημα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας
	Συχνές	Δύσπνοια
		Πνευμονίτιδα
	Όχι συχνές	Διάμεση πνευμονοπάθεια
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια
		Ναυτία
		Έμετος
		Δυσκοιλιότητα
		Κοιλιακό άλγος
		Ξηροστομία
	Συχνές	Στοματίτιδα
	Όχι συχνές	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
		Κολίτιδα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Εξάνθημα
		Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή
		Ξηροδερμία
		Κνησμός
		Αλωπεκία
	Συχνές	Ερύθημα
		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
		Ρωγμές δέρματος
Σκασμένο δέρμα		
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Ραβδομύολυση
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση
		Περιφερικό οίδημα
		Πυρεξία
	Συχνές	Οίδημα προσώπου
		Φλεγμονή βλεννογόνου
		Εξασθένηση
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
	Συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
		Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος
^a Μπορεί να παρουσιαστεί με συμπτώματα όπως πυρετός, εξάνθημα, αυξημένες τρανσαμινάσες και οπτικές διαταραχές. ^β Στα συμβάντα περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων: επίσταξη, αιματοχεσία, ουλορραγία, αιματουρία, αιμορραγία του ορθού και των αιμορροΐδων, γαστρορραγία, κολπική αιμορραγία, αιμορραγία του επιπεφυκότα, ενδοκρανιακή αιμορραγία και αιμορραγία μετά από επέμβαση.		

Πίνακας 5 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας του trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib στις μελέτες MEK115306, MEK116513^α, BRF113928, και BRF115532 (n=1.076)

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Ουρολοίμωξη
		Κυτταρίτιδα
		Θυλακίτιδα
		Παρονυχία
Εξάνθημα φλυκταινώδες		
Νεοπλάσματα καλοήγη,κακοήγη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα ^β
	Όχι συχνές	Θήλωμα ^γ
		Σμηγματορροϊκή κεράτωση
		Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα ^δ
Ακροχορδώνες (εκκρεμή)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδετεροπενία
		Αναμία
		Θρομβοπενία
		Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία ^ε
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Αφυδάτωση
		Υπονατρίαμια
		Υποφωσφοραιμία
		Υπεργλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
		Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Όραση θαμπή
		Δυσλειτουργία της όρασης
		Ραγοειδίτιδα
	Όχι συχνές	Αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς,
		Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
		Περικογχικό οίδημα
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο
	Όχι συχνές	Βραδυκαρδία
	Μη γνωστές	Μυοκαρδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση
		Αιμορραγία ^{στ}
	Συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος,του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας
	Συχνές	Δύσπνοια
	Όχι συχνές	Πνευμονίτιδα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος
		Δυσκοιλιότητα
		Διάρροια
		Ναυτία
	Συχνές	Έμετος
		Ξηροστομία
	Όχι συχνές	Στοματίτιδα
Παγκρεατίτιδα		
Σπάνιες	Κολίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
		Ξηροδερμία
		Κνησμός
		Εξάνθημα
	Συχνές	Ερύθημα ¹
		Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή
		Ακτινική κεράτωση
		Νυκτερινοί ιδρώτες
		Υπερκεράτωση
		Αλωπεκία
		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
		Βλάβη δέρματος
		Υπεριδρωσία
		Υποδερματίτιδα
	Ρωγμές δέρματος	
	Μη γνωστές	Αντίδραση φωτοευαισθησίας
		Σύνδρομο Stevens-Johnson
Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα		
Πολύ συχνές	Αποφολιδωτική δερματίτιδα γενικευμένη	
	Αρθραλγία	
	Μυαλγία	
	Άλγος των άκρων	
Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί ^θ	
	Νεφρική Ανεπάρκεια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Νεφρίτιδα
		Κόπωση
		Ρίγη
		Εξασθένιση
		Οίδημα περιφερικό
		Πυρεξία
	Συχνές	Γριπώδης συνδρομή
		Φλεγμονή βλεννογόνου
		Οίδημα προσώπου

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη
		Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
	Συχνές	Αλκαλική φωσφατάση αίματος οστική αυξημένη
		Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη
<p>^a Το προφίλ ασφάλειας από την MEK116513 είναι παρόμοιο με αυτό της MAK115306 με τις ακόλουθες εξαιρέσεις:</p> <p>1) Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν υψηλότερη κατηγορία συχνότητας σε σύγκριση με την MEK115306: μυϊκοί σπασμοί (πολύ συχνές), νεφρική ανεπάρκεια και λεμφοίδημα (συχνές), οξεία νεφρική ανεπάρκεια (όχι συχνές). 2) Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στην MEK116513 αλλά όχι στην MEK115306: καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, διάμεση πνευμονοπάθεια (όχι συχνές). 3) Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίστηκε στην MEK116513 και την BRF115532 αλλά όχι στην MEK115306 και BRF113928: ραβδομύωση (όχι συχνή)</p> <p>^β Δερματικό καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων (cu SCC): SCC. SCC του δέρματος, SCC <i>in situ</i> (νόσος του Bowen) και κερατοακάνθωμα</p> <p>^γ Θήλωμα, θήλωμα του δέρματος</p> <p>^δ Κακώθης μελάνωμα, μεταστατικό κακώθης μελάνωμα και επιπολής εξαπλούμενο μελάνωμα Σταδίου III</p> <p>^ε Περιλαμβάνει την υπερευαισθησία στο φάρμακο</p> <p>^{στ} Αιμορραγία από διάφορες περιοχές, συμπεριλαμβανομένης και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας και μοιραίας αιμορραγίας</p> <p>^ζ Άλγος άνω κοιλίας και άλγος κάτω κοιλίας</p> <p>^η Ερύθημα, γενικευμένο ερύθημα</p> <p>^θ Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετική δυσκαμψία</p>		

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Νέες κακοήθειες

Μπορεί να εμφανισθούν νέες δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες όταν το trametinib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το dabrafenib. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib.

Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας και θανατηφόρων αιμορραγιών, παρουσιάστηκαν σε ασθενείς που ελάμβαναν trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib. Η πλειονότητα των αιμορραγικών επεισοδίων ήταν ήπια. Θανατηφόρες ενδοκρανιακές αιμορραγίες παρουσιάστηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας του trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε <1% (8/1076) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της πρώτης εμφάνισης αιμορραγικών περιστατικών για τον συνδυασμό των trametinib και dabrafenib ήταν 94 ημέρες στις μελέτες Φάσης III του μελανώματος και 75 ημέρες στη μελέτη του NSCLC για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία κατά του καρκίνου

Ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση των αντιαιμοπεταλιακών ή της αντιπηκτικής θεραπείας. Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγίας, οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά. (βλ. παράγραφο 4.4).

Μείωση LVEF/Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχει αναφερθεί ότι το trametinib μειώνει το LVEF όταν χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib. Σε κλινικές μελέτες, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας καρδιακής ανεπάρκειας και μείωσης του LVEF ήταν από 2 έως 5 μήνες. Στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας του trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib, μείωση του LVEF αναφέρθηκε στο 6% (65/1076) των ασθενών με τα περισσότερα περιστατικά να είναι ασυμπτωματικά και αναστρέψιμα. Οι ασθενείς με LVEF χαμηλότερο από το θεσμοθετημένο κατώτερο φυσιολογικό όριο δεν περιελήφθησαν στις κλινικές μελέτες με trametinib. Το trametinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib. Εν τούτοις η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της πυρεξίας αυξάνονται με τη θεραπεία συνδυασμού (Παρακαλούμε ανατρέξτε στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ του dabrafenib).

Ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες με το trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib. Από τις ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες, η αύξηση της ALT και AST ήταν οι πιο κοινές εκδηλώσεις και η πλειονότητα ήταν είτε Βαθμού 1 είτε 2. Για μονοθεραπεία με trametinib, περισσότερο από το 90% αυτών του ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκαν τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. Τα ηπατικά συμβάντα ανιχνεύθηκαν σε κλινικές δοκιμές με παρακολούθηση κάθε τέσσερις εβδομάδες. Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με trametinib κάθε τέσσερις εβδομάδες για 6 μήνες. Η ηπατική παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπέρταση

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το trametinib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με dabrafenib, σε ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ρύθμιση της υπέρτασης με καθιερωμένη θεραπεία, κατά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με trametinib ή σε συνδυασμό με dabrafenib, μπορεί να αναπτύξουν ILD ή πνευμονίτιδα. Η χορήγηση του trametinib θα πρέπει να αναστέλλεται σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή προοδευτικά πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί. Το trametinib θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με σχετιζόμενη με τη θεραπεία ILD ή πνευμονίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Οπτική δυσλειτουργία

Διαταραχές που σχετίζονται με οπτικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων των RPED και RVO, έχουν παρατηρηθεί με το trametinib. Συμπτώματα όπως θامπή όραση, μειωμένη οξύτητα και άλλες οπτικές διαταραχές έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το trametinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Εξάνθημα

Εξάνθημα παρατηρήθηκε σε περίπου 60% των ασθενών όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία και σε περίπου 25% των ασθενών στις μελέτες συνδυασμού trametinib και dabrafenib στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και δεν απαιτήθηκε τυχόν προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ραβδομύλωση

Ραβδομύλωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν trametinib. Τα σημεία ή τα συμπτώματα της ραβδομύλωσης θα πρέπει υποβάλλονται σε κατάλληλη κλινική αξιολόγηση και θεραπεία όπως ενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4,4).

Παγκρεατίτιδα

Έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε κλινικές μελέτες. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib.

Νεφρική ανεπάρκεια

Νεφρική ανεπάρκεια έχει ταυτοποιηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε κλινικές μελέτες. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του dabrafenib.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Στη μελέτη Φάσης III με trametinib σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμό ή μεταστατικό μελάνωμα (n=211), 49 ασθενείς (23%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και 9 ασθενείς (4%) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Το ποσοστό των ατόμων που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (SAE) ήταν παρόμοιο μεταξύ των ασθενών ηλικίας < 65 ετών και των ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν AE που οδηγούν σε οριστική διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος, μείωση της δόσης και προσωρινή διακοπή της δόσης σε σύγκριση με τα άτομα ηλικίας < 65 ετών.

Στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας του trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib (n=1076) 265 ασθενείς (25%) ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών. 62 ασθενείς (6%) ήταν ≥ 75 ετών. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοια σε άτομα ηλικίας < 65 ετών και άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών σε όλες τις μελέτες. Οι ασθενείς ≥ 65 ετών είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μόνιμη διακοπή του φαρμάκου, μείωση της δόσης και διακοπή της δόσης από ότι εκείνους που ήταν < 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το trametinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Το trametinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού trametinib και dabrafenib αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτή, πολλαπλών κοορτών μελέτη Φάσης II, σε ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Το προφίλ ασφάλειας σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να συνάδει με το συνολικό προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία με trametinib αναφέρθηκε μία περίπτωση ακούσιας υπερδοσολογίας με εφάπαξ δόση 4 mg. Δεν αναφέρθηκαν ΑΕ μετά από αυτό το περιστατικό υπερδοσολογίας με το trametinib. Σε κλινικές μελέτες με το συνδυασμό trametinib και dabrafenib 11 ασθενείς ανέφεραν υπερδοσολογία trametinib (4 mg). Δεν αναφέρθηκαν SAE. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE25

Μηχανισμός δράσης

Το trametinib είναι ένας αναστρέψιμος, άκρως εκλεκτικός, αλλοστερικός αναστολέας της ενεργοποίησης και της δράσης των μεσολαβούμενων από μιτογόνο, ενεργοποιούμενων από εξωκυττάρια σήματα κινασών 1 (MEK1) και MEK2. Οι πρωτεΐνες MEK αποτελούν συστατικά της εξωκυττάριας οδού της κινάσης που ρυθμίζεται από σήματα (ERK). Σε ασθενείς με μελάνωμα και άλλους καρκίνους, αυτή η οδός συχνά ενεργοποιείται από μεταλλαγμένες μορφές του BRAF το οποίο ενεργοποιεί τη MEK. Το trametinib αναστέλλει την ενεργοποίηση της MEK από το BRAF και αναστέλλει την δράση της κινάσης MEK. Το trametinib αναστέλλει την κυτταρική αύξηση σε κυτταρικές σειρές μελανώματος με τη μετάλλαξη BRAF V600 και επιδεικνύει αντινεοπλασματική δράση σε μοντέλα ζώων με μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600.

Συνδυασμός με dabrafenib

Το dabrafenib είναι ένας αναστολέας των κινασών RAF. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις στο BRAF οδηγούν σε ιδιοσυστασιακή ενεργοποίηση του μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK. Επομένως, το trametinib και το dabrafenib αναστέλλουν δύο κινάσες σε αυτό το μονοπάτι, τις MEK και RAF, και, κατά συνέπεια, ο συνδυασμός παρέχει ταυτόχρονη αναστολή του μονοπατιού. Ο συνδυασμός trametinib με dabrafenib έχει δείξει αντικαρκινική δραστηριότητα στις κυτταρικές σειρές του μελανώματος που είναι θετικές για τη μετάλλαξη BRAF V600 in vitro και καθυστερεί την εμφάνιση αντίστασης in vivo σε ξενομοσχεύματα μελανώματος θετικά στη μετάλλαξη BRAF V600.

Προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης BRAF

Πριν από τη λήψη του trametinib, ή του συνδυασμού με dabrafenib οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη θετική κατάσταση νεοπλασματος ως προς τη μετάλλαξη BRAF V600 μέσω μίας έγκυρης δοκιμασίας.

Σε κλινικές μελέτες, διενεργήθηκε κεντρικός έλεγχος για τη μετάλλαξη BRAF V600 με τη χρήση δοκιμασίας για τη μετάλλαξη BRAF στο πιο πρόσφατο διαθέσιμο δείγμα του όγκου. Πρωτοπαθής όγκος ή όγκος από μεταστατική εστία ελέγχθηκε με μία έγκυρη δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) που αναπτύχθηκε από τη Response Genetics Inc. Η δοκιμασία σχεδιάστηκε ειδικά για τη διαφορική ανίχνευση των μεταλλάξεων V600E και V600K. Κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη ήταν μόνο οι ασθενείς με όγκους θετικούς στη μετάλλαξη BRAF V600E ή V600K.

Στη συνέχεια, τα δείγματα όλων των ασθενών επανεξετάστηκαν χρησιμοποιώντας την έγκυρη δοκιμασία bioMerieux (bMx) THxID BRAF που έχει πιστοποίηση CE. Η δοκιμασία bMx THxID BRAF είναι μία ειδική ως προς ορισμένα αλληλία PCR που πραγματοποιείται σε DNA που εξάγεται από FFPE νεοπλασματικό ιστό. Η δοκιμασία σχεδιάστηκε για την ανίχνευση των μεταλλάξεων BRAF V600E και V600K με υψηλή ευαισθησία (έως 5% για τις ακολουθίες V600E και V600K σε ένα περιβάλλον με ακολουθία φυσικού τύπου χρησιμοποιώντας DNA που έχει εξαχθεί από FFPE ιστό). Μη κλινικές και κλινικές μελέτες με αναδρομικές αμφίδρομες αναλύσεις ακολουθίας Sanger έχουν δείξει ότι η εξέταση ανιχνεύει, επίσης, τις λιγότερο συχνές μεταλλάξεις BRAF V600D και V600E/K601E με μικρότερη ευαισθησία. Από τα δείγματα των μη κλινικών και των κλινικών μελετών (n=876) που ήταν θετικά για τη μετάλλαξη κατά τη δοκιμασία THxID BRAF και ακολούθως αλληλουχήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο αναφοράς, η ειδικότητα της δοκιμασίας ήταν 94%.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το trametinib κατέστειλε τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης ERK σε κυτταρικές σειρές μελανώματος με τη μετάλλαξη BRAF και σε μοντέλα αλλομοσχεύματος μελανώματος.

Στους ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF και NRAS, η χορήγηση trametinib οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενες μεταβολές των βιολογικών δεικτών του όγκου συμπεριλαμβανομένων της αναστολής της φωσφορυλιωμένης ERK, της αναστολής του Ki67 (δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού) και των αυξήσεων του p27 (δείκτης απόπτωσης). Οι μέσες συγκεντρώσεις του trametinib που παρατηρήθηκαν μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 2 mg ημερησίως υπερβαίνουν την προκλινική συγκέντρωση-στόχο στο 24-ωρο μεσοδιάστημα χορήγησης των δόσεων και, ως εκ τούτου, παρέχουν διαρκή αναστολή της οδού της MEK.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα

Σε κλινικές μελέτες μελετήθηκαν μόνο ασθενείς με δερματικό μελάνωμα. Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με μελάνωμα του οφθαλμού ή του βλεννογόνου δεν έχει αξιολογηθεί.

• Trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνιστώμενης δόσης του trametinib (2 mg ημερησίως) σε συνδυασμό με dabrafenib (150 mg δύο φορές ημερησίως) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 μελετήθηκε σε δύο μελέτες φάσης III και σε μία υποστηρικτική μελέτη φάσης I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

Η μελέτη MEK115306 ήταν μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης του συνδυασμού dabrafenib και trametinib έναντι dabrafenib και εικονικού φαρμάκου στην 1^η γραμμή θεραπεία για άτομα με μη εξαιρέσιμο (Σταδίου III) ή μεταστατικό (Σταδίου IV) θετικό στη

μετάλλαξη BRAF V600E/K δερματικό μελάνωμα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), με κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο τη συνολική επιβίωση (OS). Τα άτομα διαστρωματώθηκαν ανά επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) (>ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) έναντι \leq ULN) και μετάλλαξη BRAF (V600E έναντι V600K).

Τυχαιοποιήθηκε ένα σύνολο 423 ασθενών σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβει είτε συνδυασμό (N=211) είτε dabrafenib (N=212). Τα περισσότερα άτομα ήταν Καυκάσιοι (> 99%) και άρρενες (53%), με διάμεση ηλικία 56 ετών (το 28% ήταν \geq 65 ετών). Η πλειοψηφία των ατόμων είχε νόσο σταδίου IVM1c (67%). Τα περισσότερα άτομα είχαν LDH \leq ULN (65%), κατάσταση λειτουργικότητας σύμφωνα με το Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (72%), και σπλαχνική νόσο (73%) κατά την αρχική εκτίμηση. Η πλειοψηφία των ατόμων είχε μετάλλαξη BRAF V600E (85%). Τα άτομα με εγκεφαλικές μεταστάσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

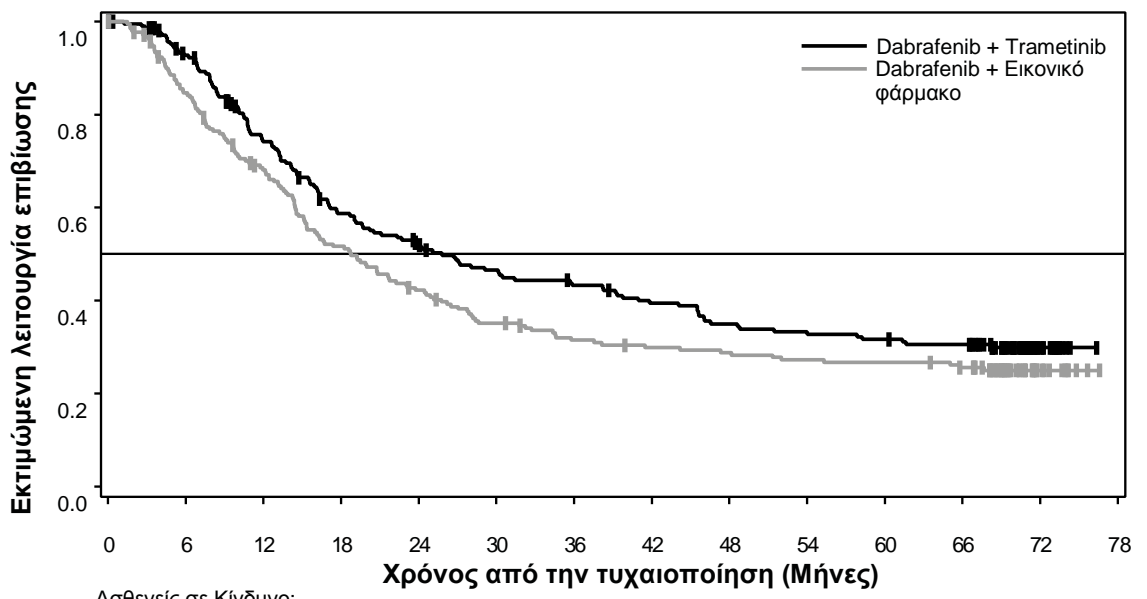
Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) και τα εκτιμώμενα ποσοστά 1ετούς, 2ετούς, 3ετούς, 4ετούς και 5ετούς επιβίωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Από μια ανάλυση της OS στα 5 χρόνια, η διάμεση OS για το σκέλος του συνδυασμού ήταν περίπου 7 μήνες μεγαλύτερη από τη μονοθεραπεία με dabrafenib (25,8 μήνες έναντι 18,7 μήνες) με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 32% για το συνδυασμό έναντι 27% για τη μονοθεραπεία με dabrafenib (Πίνακας 6, Εικόνα 1). Η καμπύλη OS Kaplan-Meier εμφανίζεται να σταθεροποιείται από 3 σε 5 χρόνια (βλ. Εικόνα 1). Το ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης ήταν 40% (95% CI: 31,2, 48,4) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 33% (95% CI: 25,0, 41,0) στο σκέλος μονοθεραπείας με dabrafenib για ασθενείς που είχαν φυσιολογικό επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη και 16% (95% CI: 8,4, 26,0) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 14% (95% CI: 6,8, 23,1) στο σκέλος μονοθεραπείας με dabrafenib για ασθενείς που είχαν αυξημένο επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (OS) για τη Μελέτη MEK115306 (COMBI-d)

	Ανάλυση OS (αποκοπή δεδομένων: 12-Ιαν-2015)		Ανάλυση 5ετούς OS (αποκοπή δεδομένων: 10-Δεκ-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Εικονικό φάρμακο (n=212)
Αριθμός ασθενών				
Απεβίωσαν (περιστατικό), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Εκτιμήσεις OS (months)				
Διάμεση (95% CI)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
Τιμή p	0,011		NA	
Εκτίμηση συνολικής επιβίωσης, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)	
Σε 1 χρόνο	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
Σε 2 χρόνια	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
Σε 3 χρόνια	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
Σε 4 χρόνια	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
Σε 5 χρόνια	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	

NR = Δεν επετεύχθη, NA = Δεν εφαρμόζεται

Εικόνα 1 Καμπύλες συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier για τη μελέτη MEK115306 (Πληθυσμός ITT)



Ασθενείς σε Κίνδυνο:

Dabrafenib + Trametinib	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

Οι βελτιώσεις για το κύριο καταληκτικό σημείο της PFS διατηρήθηκαν σε χρονικό διάστημα 5 ετών στο σκέλος το συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με dabrafenib. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR). και επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) στο σκέλος το συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με dabrafenib (Πίνακας 7).

Πίνακας 7 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη MEK115306 (COMBI-d)

Καταληκτικό σημείο	Κύρια ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 26 Αυγούστου 2013)		Επικαιροποιημένη ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 12 Ιανουαρίου 2015)		5ετής ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 10 Δεκεμβρίου 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n =211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n =211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n =211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n =212)
PFS^a						
Εξέλιξη της νόσου ή θάνατος, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Διάμεση PFS, μήνες (95 % CI)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)	10,2 (8,1, 12,8)	8,8 (5,9, 9,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
Τιμή P	0,035		<0,001		NA	
ORR^b % (95% CI)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3, 60,2)	69 (62,5, 75,4)	54 (46,8, 60,6)
Διαφορά ORR (95% CI)	15 ^e (5,9, 24,5)		15 ^e (6,0, 24,5)		NA	
Τιμή P	0,0015		0,0014		NA	
Διάμεση DoR^c (μήνες) (95% CI)	9,2 ^d (7,4, NR)	10,2 ^d (7,5, NR)	12,9 (9,4,19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,9 (9,3, 18,4)	10,2 (8,3, 13,8)
<p>a – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (εκτίμηση ερευνητή)</p> <p>b – Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης=Πλήρης ανταπόκριση + Μερική ανταπόκριση</p> <p>c – Διάρκεια της ανταπόκρισης</p> <p>d – Στο χρονικό σημείο αναφοράς, η πλειοψηφία (≥59%) των εκτιμώμενων από τον ερευνητή απαντήσεων βρίσκονταν ακόμα σε εξέλιξη</p> <p>e – Η διαφορά στο ORR υπολογίστηκε βάσει μη στρογγυλοποιημένου αποτελέσματος ORR</p> <p>f – Η επικαιροποιημένη ανάλυση δεν ήταν προσχεδιασμένη και η τιμή p δεν είναι προσαρμοσμένη για πολλαπλούς ελέγχους</p> <p>NR=Δεν επιτεύχθηκε</p> <p>NA=Δεν εφαρμόζεται</p>						

MEK116513 (COMBI-v):

Η μελέτη MEK116513 ήταν μία 2-σκελών, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη Φάσης III σύγκρισης της συνδυαστικής θεραπείας dabrafenib και trametinib με μονοθεραπεία με vemurafenib στο θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μη εξαιρετικό ή μεταστατικό μελάνωμα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η OS με κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο την PFS. Τα άτομα διαστρωματώθηκαν ανά επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) (>ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) έναντι \leq ULN) και μετάλλαξη BRAF (V600E έναντι V600K).

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 704 άτομα σε αναλογία 1:1 είτε σε συνδυασμό είτε σε vemurafenib. Τα περισσότερα άτομα ήταν καυκάσιοι (>96%) και άρρενες (55%), με διάμεση ηλικία 55 ετών (το 24 % ήταν \geq 65 ετών). Η πλειοψηφία των ατόμων είχε νόσο σταδίου IV M1c (61% συνολικά). Τα περισσότερα άτομα είχαν LDH \leq ULN (67%), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (70%), και σπλαχνική νόσο (78%) κατά την αρχική εκτίμηση. Συνολικά, το 54% των ατόμων είχε < 3 εστίες νόσου κατά την αρχική εκτίμηση. Η πλειοψηφία των ατόμων είχε θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E μελάνωμα (89%). Τα άτομα με εγκεφαλικές μεταστάσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

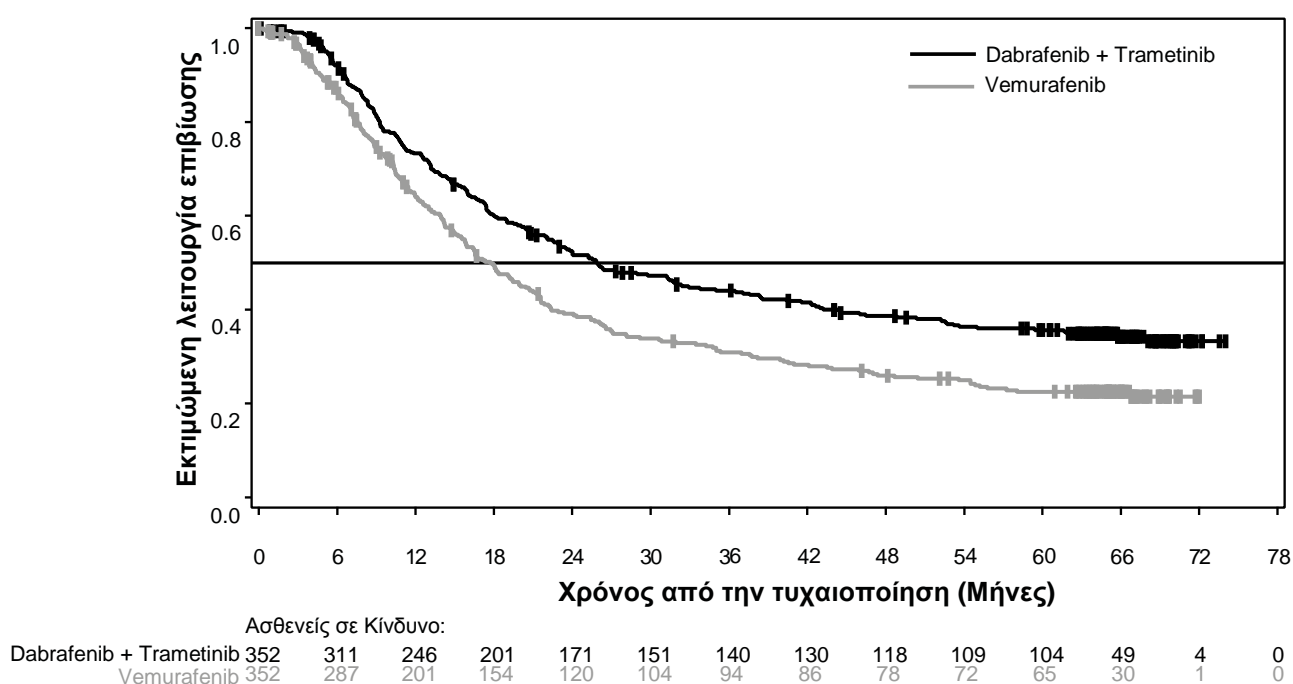
Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) και τα εκτιμώμενα ποσοστά 1ετούς, 2ετούς, 3ετούς, 4ετούς και 5ετούς επιβίωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Από μια ανάλυση της OS στα 5 χρόνια, η διάμεση OS για το σκέλος του συνδυασμού ήταν περίπου 8 μήνες μεγαλύτερη από τη διάμεση OS για τη μονοθεραπεία με vemurafenib (26,0 μήνες έναντι 17, 8 μήνες) με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 36% για το συνδυασμό έναντι 23% για τη μονοθεραπεία με vemurafenib (Πίνακας 8, Εικόνα 2). Η καμπύλη OS Kaplan-Meier εμφανίζεται να σταθεροποιείται από 3 σε 5 χρόνια (βλ. Εικόνα 2). Το ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης ήταν 46% (95% CI: 38,8, 52,0) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 28% (95% CI: 22,5, 34,6) στο σκέλος μονοθεραπείας με vemurafenib για ασθενείς που είχαν φυσιολογικό επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη και 16% (95% CI: 9,3, 23,3) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 10% (95% CI: 5,1, 17,4) στο σκέλος μονοθεραπείας με vemurafenib για ασθενείς που είχαν αυξημένο επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη.

Πίνακας 8 Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (OS) για τη Μελέτη MEK116513 (COMBI-v)

	Ανάλυση OS (αποκοπή δεδομένων: 13-Mar-2015)		Ανάλυση 5ετούς OS (αποκοπή δεδομένων: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Αριθμός ασθενών				
Απεβίωσαν (περιστατικό), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Εκτιμήσεις OS (μήνες)				
Διάμεση (95% CI)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (95% CI)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
Τιμή p	<0,001		NA	
Εκτίμηση συνολικής επιβίωσης, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Σε 1 χρόνο	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Σε 2 χρόνια	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
Σε 3 χρόνια	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
Σε 4 χρόνια	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
Σε 5 χρόνια	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	

NR = Δεν επιτεύχθηκε, NA = Δεν εφαρμόζεται

Εικόνα 2 Καμπύλες Kaplan-Meier για την επικαιροποιημένη ανάλυση OS για τη μελέτη MEK116513



Οι βελτιώσεις για το δευτερεύον καταληκτικό σημεία της PFS διατηρήθηκαν σε χρονικό διάστημα 5 ετών στο σκέλος του συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με vemurafenib. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) στο σκέλος το συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με vemurafenib (Πίνακας 9).

Πίνακας 9 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη MEK116513 (COMBI-v)

Καταληκτικό σημείο	Πρωτογενής ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 17-Απρ-2014)		5ετής ανάλυση (Αποκοπή δεδομένων: 8-Οκτ-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS				
Εξέλιξη της νόσου ή θάνατος, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
Τιμή P	<0,001		NA	
ORR^b % (95% CI)	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
Διαφορά ORR (95% CI)	13 (5,7, 20,2)		NA	
Τιμή P	0,0005		NA	
DoR^c (μήνες) Διάμεση τιμή (95% CI)	13,8 ^d (11,0, NR)	7,5 ^d (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)
a – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (εκτίμηση ερευνητή) b – Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης=Πλήρης ανταπόκριση + Μερική ανταπόκριση c – Διάρκεια της ανταπόκρισης d – Στο χρονικό σημείο αναφοράς, η πλειοψηφία (≥59% των υπό dabrafenib+trametinib και 42% των υπό vemurafenib) των εκτιμώμενων από τον ερευνητή απαντήσεων βρίσκονταν ακόμα σε εξέλιξη NR=Δεν επιτεύχθηκε NA=Δεν εφαρμόζεται				

Προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν τον συνδυασμό trametinib με dabrafenib, οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με προηγούμενο αναστολέα BRAF.

Το μέρος Β της μελέτης BRF113220 συμπεριέλαβε μία κοορτή 26 ασθενών, η οποία εμφάνισε εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα BRAF. Ο συνδυασμός 2 mg trametinib ημερησίως και 150 mg dabrafenib δύο φορές ημερησίως επέδειξε περιορισμένη κλινική δραστηριότητα στους ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με αναστολέα BRAF.(βλ. παράγραφο 4.4) Το επιβεβαιωμένο κατά την εκτίμηση του ερευνητή ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 15% (95% ΔΕ: 4,4, 34,9) και η διάμεση PFS ήταν 3,6 μήνες (95% ΔΕ: 1,9, 5,2). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους 45 ασθενείς που διασταυρώθηκαν από μονοθεραπεία με dabrafenib σε συνδυασμό trametinib 2 mg ημερησίως και dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως στο Μέρος C αυτής της μελέτης. Σε αυτούς τους ασθενείς, 13% (95% ΔΕ: 5,0, 27,0) επιβεβαιωμένου ποσοστού ανταπόκρισης παρατηρήθηκε με διάμεση PFS 3,6 μηνών (95% ΔΕ: 2, 4).

Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib σε ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF που έχει παρουσιάσει εγκεφαλικές μεταστάσεις μελετήθηκε σε μία μη τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη Φάσης II (μελέτη COMBI-MB). Συνολικά 125 ασθενείς εντάχθηκαν σε τέσσερις κοορτές:

- Κοορτή Α: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600E με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις χωρίς προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1.
- Κοορτή Β: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600E με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις με προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1.
- Κοορτή Γ: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600D/K/R με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, με ή χωρίς προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1.
- Κοορτή Δ: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600D/E/K/R με συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, με ή χωρίς προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1 ή 2.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης στην κοορτή Α ήταν η ενδοκρανιακή ανταπόκριση οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη ενδοκρανιακή ανταπόκριση η οποία αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με τη χρήση των τροποποιημένων Κριτηρίων Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)) έκδοση 1.1. Η ενδοκρανιακή ανταπόκριση όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή στις Κοορτές Β, Γ και Δ ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης. Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος που αντικατοπτρίζεται σε CI εύρους 95%, τα αποτελέσματα στις κοορτές Β, Γ και Δ θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στο Πίνακα 10.

Πίνακας 10 Δεδομένα αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή στην μελέτη COMBI-MB

Καταληκτικά σημεία/ Αξιολόγηση	Πληθυσμός όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία			
	Κοορτή Α N=76	Κοορτή Β N=16	Κοορτή C N=16	Κοορτή D N=17
Ποσοστό ενδοκρανιακής ανταπόκρισης, % (95% CI)				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	59% (32,9, 81,6)
Διάρκεια ενδοκρανιακής ανταπόκρισης, διάμεση, μήνες (95% CI)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης, % (95% CI)				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	65% (38,3, 85,8)
Επιβίωση χωρίς επιδείνωση, διάμεση, μήνες (95% CI)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Συνολική επιβίωση, διάμεση, μήνες (95% CI)				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, NR)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)
CI = Διάστημα εμπιστοσύνης NR = Δεν επιτεύχθηκε				

- Μονοθεραπεία με trametinib

Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του trametinib σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF (V600E και V600K) αξιολογήθηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη Φάσης ΙΙΙ (MEK114267 [METRIC]). Η μέτρηση της κατάστασης της μετάλλαξης BRAF V600 των ασθενών ήταν απαραίτητη.

Οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς (N=322) ή οι ασθενείς που ενδεχομένως είχαν λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν στο πλαίσιο μεταστατικής νόσου [πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας (ITT)] τυχαιοποιήθηκαν 2:1 για να λάβουν trametinib 2 mg ημερησίως ή χημειοθεραπεία (δακαρβαζίνη 1000 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες ή πακλιταξέλη 175 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες). Η θεραπεία για όλους τους ασθενείς συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου, το θάνατο ή την απόσυρση.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του trametinib σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία αναφορικά με την PFS σε ασθενείς με θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E/K προχωρημένο/μεταστατικό μελάνωμα χωρίς ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο (N=273) που θεωρείται ο κύριος πληθυσμός αποτελεσματικότητας. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η PFS στον πληθυσμό ITT και η OS, το ORR, και η DoR στον κύριο πληθυσμό αποτελεσματικότητας και στον πληθυσμό ITT. Στους ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας επιτράπη η μετάβαση στο σκέλος του trametinib μετά από ανεξάρτητη επιβεβαίωση της εξέλιξης. Από τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη εξέλιξη της νόσου στο σκέλος της χημειοθεραπείας, συνολικά 51 (47%) μεταπήδησαν σε trametinib.

Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ισορροπημένα ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας στον κύριο πληθυσμό αποτελεσματικότητας και τον πληθυσμό ITT. Στον πληθυσμό ITT, το 54% των ασθενών ήταν άνδρες και όλοι ήταν Καυκάσιοι. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 54 έτη (22% ήταν ηλικίας ≥65 ετών). Όλοι οι ασθενείς είχαν βαθμολογία λειτουργικότητας 0 ή 1 κατά ECOG και το 3% είχαν ιστορικό μεταστάσεων στον εγκέφαλο. Οι περισσότεροι ασθενείς (87%) στον πληθυσμό ITT είχαν μετάλλαξη BRAF V600E και το 12% των ασθενών είχαν BRAF V600K. Οι περισσότεροι ασθενείς (66%) δεν είχαν λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν για προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα στον κύριο πληθυσμό αποτελεσματικότητας ήταν σε συμφωνία με εκείνα στον πληθυσμό ITT, ως εκ τούτου, στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται μόνο τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τον πληθυσμό ITT. Οι καμπύλες Kaplan-Meier της OS που εκτιμήθηκε από τον ερευνητή (ανάλυση post-hoc 20 Μαΐου 2013) παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.

Πίνακας 11 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή (πληθυσμός ITT)

Καταληκτικό σημείο	Trametinib	Χημειοθεραπεία^α
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη	(N=214)	(N=108)
Διάμεση PFS (μήνες) (95 % CI)	4,8 (4,3, 4,9)	1,5 (1,4, 2,7)
Αναλογία Κινδύνου (95% CI) Τιμή P		0,45 (0,33, 0,63) <0,0001
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (%)	22	8
ITT=Με πρόθεση θεραπείας, PFS=Επιβίωση χωρίς εξέλιξη, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.		
^α Στη χημειοθεραπεία συμπεριλαμβάνονται οι ασθενείς που έλαβαν δακαρβαζίνη (DTIC) 1000 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες ή πακλιταξέλη 175 mg/m ² κάθε 3 εβδομάδες.		

Το αποτέλεσμα για την PFS ήταν σταθερό στην υποομάδα των ασθενών με θετικό στη μετάλλαξη V600K μελάνωμα (HR=0,50, [95% CI: 0,18, 1,35], p=0,0788).

Κατά την ημερομηνία περικοπής δεδομένων της 20^{ης} Μαΐου 2013, πραγματοποιήθηκε μία επιπρόσθετη ανάλυση της OS, βλ. Πίνακα 12.

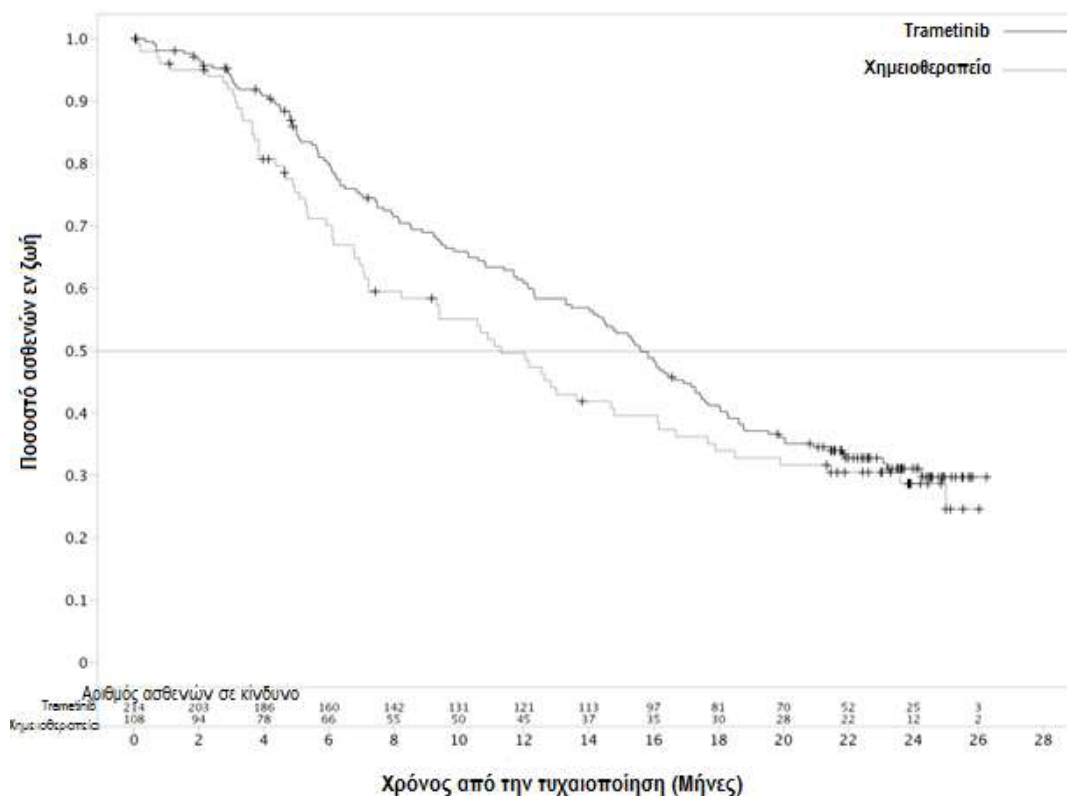
Κατά τον Οκτώβριο του 2011, είχε μεταπηδήσει το 47% των ατόμων ενώ κατά το Μάιο του 2013, είχε μεταπηδήσει το 65% των ατόμων.

Πίνακας 12 Δεδομένα επιβίωσης από τις κύριες και τις post-hoc αναλύσεις

Ημερομηνία περικοπής	Θεραπεία	Αριθμός θανάτων (%)	Διάμεσος OS (μήνες, 95% CI)	Αναλογία κινδύνου (95 % CI)	Ποσοστό επιβίωσης στους 12 μήνες (95% CI)
26 Οκτωβρίου 2011	Χημειοθεραπεία, (n=108)	29 (27)	ΔΕ	0,54 (0,32, 0,92)	ΔΕ
	Trametinib (n=214)	35 (16)	ΔΕ		ΔΕ
20 Μαΐου 2013	Χημειοθεραπεία, (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)

ΔΕ=δεν επιτεύχθηκε

Εικόνα 3 Καμπύλες Kaplan-Meier συνολικής επιβίωσης (OS -ad hoc ανάλυση 20 Μαΐου 2013)



Προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του BRAF

Σε μία μονού σκέλους μελέτη Φάσης II, που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του ποσοστού αντικειμενικής ανταπόκρισης, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής μετά από χορήγηση δόσης trametinib 2 mg ημερησίως σε ασθενείς με θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E, V600K, ή V600D μεταστατικό μελάνωμα (MEK113583), εντάχθηκαν δύο ξεχωριστές κοορτές: Κοορτή A: ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με αναστολέα του BRAF είτε με είτε χωρίς άλλη προηγούμενη θεραπεία, Κοορτή B: ασθενείς με τουλάχιστον 1 προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του BRAF.

Στην Κοορτή A αυτής της μελέτης, το trametinib δεν επέδειξε κλινική δράση σε ασθενείς που είχαν παρουσιάσει εξέλιξη σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του BRAF.

Επικουρική θεραπεία του μελανώματος Σταδίου III

BRF115532 (COMBI-AD)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του trametinib σε συνδυασμό με το dabrafenib μελετήθηκε σε μία Φάσης III, πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με δερματικό μελάνωμα Σταδίου III (Σταδίου IIIA [μεταστάσεις λεμφαδένων >1 mm], IIIB, ή IIIC) με μετάλλαξη BRAF V600 E/K, μετά από πλήρη εξαίρεση.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε θεραπεία συνδυασμού (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως και trametinib 2 mg μία φορά ημερησίως) είτε δύο εικονικά φάρμακα για μια περίοδο 12 μηνών. Η ένταξη απαιτούσε πλήρη εξαίρεση του μελανώματος με πλήρη λεμφαδεκτομή εντός 12 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε προηγούμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία περιλαμβανομένης της ραδιοθεραπείας, δεν ήταν επιτρεπτή. Οι ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης κακοήθειας, εάν ήταν ελεύθεροι νόσου για 5 τουλάχιστον χρόνια, ήταν επιλέξιμοι. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν κακοήθειες με επιβεβαιωμένη ενεργοποίηση μεταλλάξεων RAS δεν ήταν επιλέξιμοι. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν κατά κατάσταση μεταλλάξεων BRAF (V600E έναντι V600K) και στάδιο νόσου πριν τη χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με την 7^η έκδοση του Συστήματος Σταδιοποίησης του Μελανώματος της American Joint Committee on Cancer (AJCC) (έως υποστάδιο του Σταδίου III, καταδεικνύοντας διαφορετικά επίπεδα εμπλοκής των λεμφαδένων και μεγέθους και εξέγκωσης του πρωτογενούς όγκου). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή ελεύθερη υποτροπή επιβίωση (RFS), η οποία ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την υποτροπή της νόσου ή το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Ραδιολογική εκτίμηση του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 3 μήνες για τα δύο πρώτα χρόνια και μετέπειτα κάθε 6 μήνες έως την πρώτη υποτροπή. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS, βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο), την απουσία υποτροπής (FFR) και την ελεύθερη απομακρυσμένης μετάστασης επιβίωση (DMFS).

Συνολικά 870 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στους κλάδους της θεραπείας συνδυασμού (n=438) και του εικονικού φαρμάκου (n=432). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι (99%) και άρρενες (55%), με διάμεση ηλικία τα 51 έτη (18% ήταν ≥65 ετών). Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με νόσο όλων των υποσταδίων του Σταδίου III πριν την εκτομή. 18% αυτών των ασθενών είχαν εμπλοκή των λεμφαδένων ταυτοποιήσιμη μόνο με μικροσκόπιο και χωρίς εξέγκωση του πρωτογενούς όγκου. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν μετάλλαξη BRAF V600E (91%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία επικοινωνία ή το θάνατο) ήταν 2,83 χρόνια στο σκέλος συνδυασμού dabrafenib με trametinib και 2,75 χρόνια στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα για την πρωτογενή ανάλυση της RFS παρουσιάζονται στον Πίνακα 13. Η μελέτη έδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά για το κύριο αποτέλεσμα της RFS μεταξύ των σκελών θεραπείας με διάμεση RFS 16,6 μηνών για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου και με RFS που δεν έχει ακόμα προσδιορισθεί για το σκέλος του συνδυασμού (HR: 0,47; 95% διάστημα εμπιστοσύνης: (0,39, 0,58); p=1,53×10⁻¹⁴). Το όφελος που παρατηρήθηκε ως προς την RFS επιδείχθηκε με συνέπεια σε όλες τις υποομάδες ασθενών περιλαμβανομένων ηλικίας, φύλου και φυλής. Τα αποτελέσματα εμφάνισαν επίσης συνέπεια σε όλους τους παράγοντες διαστρωμάτωσης για το στάδιο της νόσου και τον τύπο μετάλλαξης BRAF V600.

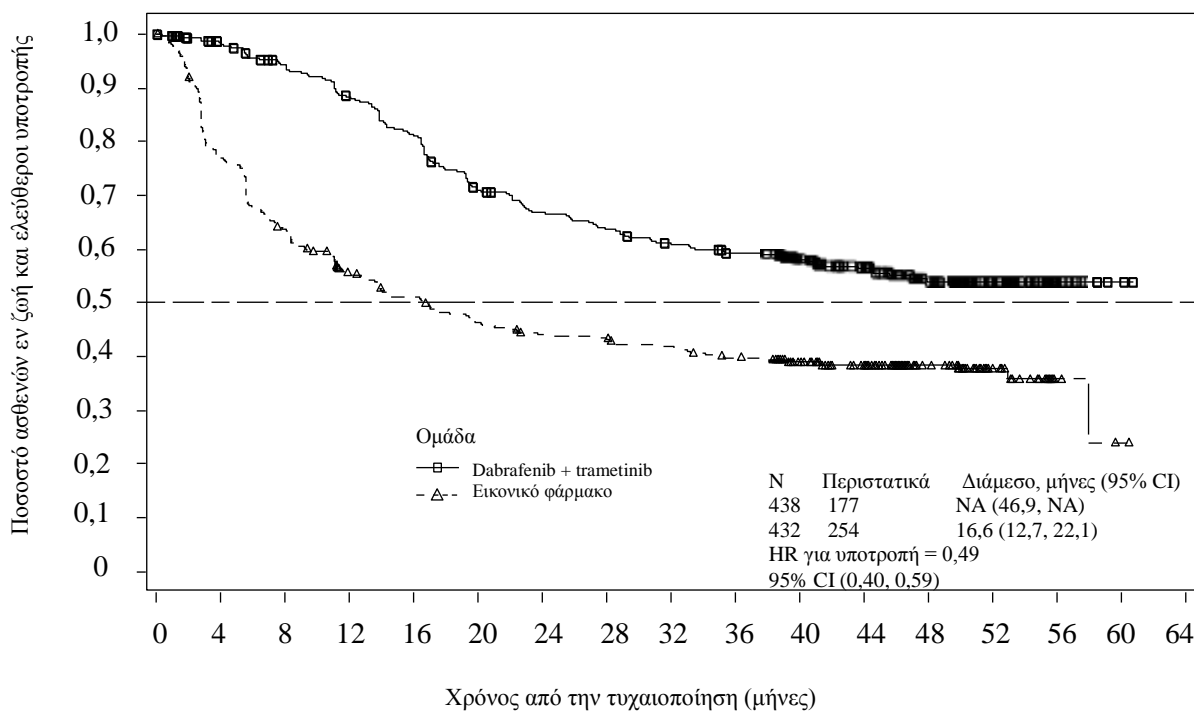
Πίνακας 13 Αποτελέσματα εκτιμώμενης από τον ερευνητή RFS για τη μελέτη BRF115532 (COMBI-AD)

Παράμετρος RFSr	Dabrafenib + Trametinib N=438	Εικονικό φάρμακο N=432
Αριθμός περιστατικών, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Επανεμφάνιση	163 (37%)	247 (57%)
Υποτροπή με απομακρυσμένες μεταστάσεις	103 (24%)	133 (31%)
Θάνατος	3 (<1%)	1 (<1%)
Διάμεσο (μήνες) (95% CI)	NE (44,5, NE)	16,6 (12,7, 22,1)
Αναλογία κινδύνου ^[1] (95% CI)		0,47 (0,39, 0,58)
Τιμή p ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
1-ετές ποσοστό (95% CI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
2-ετές ποσοστό (95% CI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
3-ετές ποσοστό (95% CI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

^[1] Η αναλογία κινδύνου αποκτήθηκε από το διαστρωματωμένο μοντέλο Pike.
^[2] Ο τιμή p αποκτήθηκε από τη διπλής όψης διαστρωματωμένη δοκιμή logrank (παράγοντες διαστρωμάτωσης ήταν το στάδιο της νόσου – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – και ο τύπος της μετάλλαξης BRAF V600 – V600E vs. V600K)
 NE = μη εκτιμήσιμο

Με βάση επικαιροποιημένα δεδομένα με επιπλέον 10 μήνες παρακολούθησης σε σύγκριση με την πρωτογενή ανάλυση (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 40 μήνες), το όφελος ως προς την RFS διατηρήθηκε με εκτιμώμενο HR 0,49 [95% CI: (0,40, 0,59)] (Εικόνα 4).

Εικόνα 4 RFS Καμπύλες Kaplan-Meier για τη μελέτη BRF115532 (πληθυσμός ITT)



Ασθενείς σε κίνδυνο	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
Dabrafenib + Trametinib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Εικονικό φάρμακο	432	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0	0

Με βάση 153 περιστατικά (60[14%] στο σκέλος συνδυασμού και 93 [22%] στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) που αντιστοιχούν σε κλάσμα πληροφορίας 26% του συνολικού στόχου 597 περιστατικών OS, η υπολογιζόμενη αναλογία κινδύνου για την OS ήταν (95% CI: 0,42, 0,79; p=0,0006). Τα αποτελέσματα αυτά δεν πέτυχαν το προκαθορισμένο όριο για να διεκδικήσουν στατιστική σημαντικότητα σε αυτή την πρώτη διάμεση ανάλυση OS (HP=0,50, p=0,000019). Οι εκτιμήσεις επιβίωσης σε 1 και 2 έτη από την τυχαιοποίηση ήταν 97% και 91% στο σκέλος συνδυασμού και 94% και 83% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

Μελέτη BRF113928

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του trametinib σε συνδυασμό με το dabrafenib μελετήθηκε σε μία Φάσης II, τριών κοορτών, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη και ανοικτή μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με NSCLC Σταδίου IV με μετάλλαξη BRAF V600E. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ORR με χρήση των RECIST 1.1 αξιολογημένη από τον ερευνητή. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τα DoR, PFS, OS, ασφάλεια και φαρμακοκινητική πληθυσμού. ORR, DoR και PFS αξιολογήθηκαν επίσης από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) ως ανάλυση ευαισθησίας.

Οι κοορτές εντάχθηκαν διαδοχικά:

- Κοορτή A: Μονοθεραπεία (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως), εντάχθηκαν 84 ασθενείς. 78 ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο.
- Κοορτή B: Θεραπεία συνδυασμού (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως και trametinib 2 mg μία φορά ημερησίως), εντάχθηκαν 59 ασθενείς. 57 ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει 1-3 γραμμές προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για μεταστατική νόσο. 2 ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία και περιελήφθησαν στην ανάλυση για τους ασθενείς που συμμετείχαν στην Κοορτή C.
- Κοορτή C: Θεραπεία συνδυασμού (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως και trametinib 2 mg μία φορά ημερησίως), 34 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατική νόσο.

Μεταξύ των συνολικά 93 ασθενών που εντάχθηκαν στις κοορτές της θεραπείας συνδυασμού B και C, οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι (> 90%), με παρόμοιο ποσοστό θήλεων έναντι αρρένων (54% έναντι 46%), με διάμεση ηλικία 64 έτη στους ασθενείς της δεύτερης ή παραπάνω γραμμής και 68 έτη στους ασθενείς πρώτης γραμμής. Οι περισσότεροι ασθενείς (94%) που εντάχθηκαν στις κοορτές της θεραπείας συνδυασμού είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG 0 ή 1. 26 (28%) δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν ιστολογία μη πλακώδους επιθηλίου. Στον πληθυσμό που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία, 38 ασθενείς (67%) είχαν λάβει μια γραμμή συστηματικής θεραπείας κατά του καρκίνου για μεταστατική νόσο.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του εκτιμηθέντος από τον ερευνητή ORR, Το ORR στον πληθυσμό της θεραπείας πρώτης γραμμής ήταν 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%) και στον πληθυσμό που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ήταν 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Το αποτέλεσμα αυτό πληροί τη στατιστική σημαντικότητα ώστε να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση ότι το ORR του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib για αυτόν τον πληθυσμό NSCLC ήταν λιγότερο ή ίσο με 30%. Τα αποτελέσματα για το ORR που αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) συμφωνούσαν με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η ανταπόκριση είχε διάρκεια με διάμεση DoR στον πληθυσμό που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία έφτανε τους 9,8 μήνες (95% CI, 6,9, 16,0) σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, 68% των ασθενών δεν παρουσίασαν επιδείνωση μετά από 9 μήνες. Η διάμεση DoR και PFS δεν μπορούν να υπολογιστούν ακόμα (Πίνακας 14).

Πίνακας 14 Περίληψη της αποτελεσματικότητας στις κοορτές θεραπείας συνδυασμού με βάση την επισκόπηση του ερευνητή και ανεξάρτητη ακτινολογική επισκόπηση

Καταληκτικό σημείο	Ανάλυση	Συνδυασμός 1 ^{ης} Γραμμής N=36 ¹	Συνδυασμός 2 ^{ης} και πλέον Γραμμής N=57 ¹
Συνολική επιβεβαιωμένη ανταπόκριση n (%) (95% CI)	Από τον Ερευνητή	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	38 (66,7%) (52,9, 78,6)
	Από την IRC	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Διάμεση DoR Μήνες (95% CI)	Από τον Ερευνητή	NE ² (8,3, NE)	9,8 (6,9, 16,0)
	Από την IRC	NE (6,9, NE)	12,6 (5,8, NE)
Διάμεση PFS Μήνες (95% CI)	Από τον Ερευνητή	- ³	10,2 (6,9, 16,7)
	Από την IRC	- ³	8,6 (5,2, 16,8)
Διάμεση OS Μήνες (95% CI)	-	24,6 (11,7, NE) ⁴	18,2 (14,3, NE)

¹ Αποκοπή δεδομένων: 8 Αυγούστου 2016
² NE: Μη αξιολογήσιμο
³ Διάμεση PFS μη εκτιμηθείσα επί του παρόντος
⁴ Το ποσοστό περιστατικών για τον υπολογισμό της OS ήταν 28% και έτσι η καθορισμένη διάμεση τιμή χρειάζεται περεταίρω ωρίμανση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με trametinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο μελάνωμα και τα κακοήγη νεοπλασμάτα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το trametinib απορροφάται μετά την από στόματος χορήγηση με διάμεσο χρόνο για την επίτευξη μέγιστων συγκεντρώσεων 1,5 ώρες μετά από τη δόση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μίας εφάπαξ δόσης ενός δισκίου των 2 mg είναι 72% σε σχέση με μία ενδοφλέβια (IV) μικροδοσολογική χορήγηση. Η αύξηση της έκθεσης (C_{max} και AUC) ήταν ανάλογη της δόσης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Μετά από χορήγηση 2 mg μία φορά ημερησίως, η γεωμετρική μέση τιμή της C_{max} , της $AUC_{(0-\tau)}$ και της συγκέντρωσης πριν τη χορήγηση σε σταθερή κατάσταση ήταν 22,2 ng/ml, 370 ng*hr/mL και 12,1 ng/ml, αντίστοιχα με χαμηλή αναλογία μέγιστης προς ελάχιστης τιμής (1,8). Η διακύμανση μεταξύ ατόμων σε σταθερή κατάσταση ήταν χαμηλή (<28%).

Το trametinib συσσωρεύεται με επανάληψη της ημερήσιας χορήγησης της δόσης με μέσο ποσοστό συσσώρευσης 6,0 στη δόση των 2 mg ημερησίως. Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε την Ημέρα 15.

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης trametinib με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας οδήγησε σε 70% και 10 % μείωση της C_{max} και της AUC αντίστοιχα, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Κατανομή

Η σύνδεση του trametinib σε πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο είναι 97,4 %. Ο όγκος κατανομής του trametinib είναι περίπου 1.200 L και έχει προσδιοριστεί μετά από χορήγηση ενδοφλέβιας μικροδόσης των 5 μg.

Βιομετασχηματισμός

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έδειξαν ότι το trametinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω αποακετυλίωσης, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό με μονοοξυγόνωση. Ο αποακετυλιωμένος μεταβολίτης μεταβολίζεται περαιτέρω με γλυκουρονιδίωση. Η οξειδωση μέσω CYP3A4 θεωρείται οδός μεταβολισμού ήσσονος σημασίας. Η αποακετυλίωση μεσολαβείται από καρβοξυλικές εστεράσες 1b, 1c και 2) με πιθανή συμβολή και από άλλα υδρολυτικά ένζυμα.

Μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενες δόσεις trametinib, το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα είναι το trametinib.

Αποβολή

Η μέση τελική ημίσεια ζωή είναι 127 ώρες (5,3 ημέρες) μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης. Η IV κάθαρση πλάσματος του trametinib είναι 3,21 L/hr.

Η συνολική ανάκτηση της δόσης ήταν χαμηλή μετά από μία περίοδο συλλογής 10 ημερών (< 50%) έπειτα από χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης ραδιοσημασμένου trametinib ως διαλύματος, λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της αποβολής. Το σχετιζόμενο με το φάρμακο υλικό απεκκρίθηκε κυρίως στα κόπρανα (> 80% της ραδιενέργειας που ανακτάται) και σε μικρότερη έκταση στα ούρα (< 19%). Λιγότερο από το 0,1% της δόσης που απεκκρίνεται ανακτήθηκε ως μητρική ένωση στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδηλώνει ότι η ελαφρά αυξημένη χολερυθρίνη και/ή τα ελαφρά αυξημένα επίπεδα της AST (με βάση την ταξινόμηση του Εθνικού Αντικαρκινικού Κέντρου [NCI]) δεν επηρεάζουν σημαντικά την από στόματος κάθαρση του trametinib. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική απέκκριση αποτελούν τις κύριες οδούς αποβολής του trametinib, η χορήγηση του trametinib θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του trametinib δεδομένου του χαμηλού βαθμού νεφρικής απέκκρισης του trametinib. Η φαρμακοκινητική του trametinib προσδιορίστηκε σε 223 ασθενείς που εντάχθηκαν σε κλινικές μελέτες με trametinib και οι οποίοι είχαν ήπια νεφρική δυσλειτουργία και σε 35 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού. Η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχαν καμία επίδραση στην έκθεση στο trametinib (< 6% για οποιαδήποτε ομάδα). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού (εύρος ηλικίας 19 έως 92 ετών), η ηλικία δεν είχε σημαντική κλινική επίδραση στη φαρμακοκινητική του trametinib. Τα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 4.8).

Φυλή

Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση της πιθανής επίδρασης της φυλής στη φαρμακοκινητική του trametinib καθώς η κλινική εμπειρία περιορίζεται σε καυκάσιους.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του trametinib σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Σωματικό βάρος και φύλο

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, βρέθηκε ότι το φύλο και το σωματικό βάρος επηρεάζουν την από στόματος κάθαρση του trametinib. Παρά το γεγονός ότι οι γυναίκες ασθενείς χαμηλότερου σωματικού βάρους αναμένεται να έχουν υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με τους βαρύτερους άνδρες ασθενείς, δεν είναι πιθανόν αυτές οι διαφορές να έχουν κλινική σημασία και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επιδράσεις του trametinib σε μεταβολικά ένζυμα και μεταφορείς φαρμάκων: Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν ότι το trametinib δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Με βάση μελέτες *in vitro*, το trametinib δεν είναι αναστολέας των CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 και CYP3A4. Το trametinib βρέθηκε ότι είναι *in vitro* αναστολέας των CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, επαγωγέας του CYP3A4 και αναστολέας των μεταφορέων των OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp και BCRP. Ωστόσο, με βάση τη χαμηλή δόση και τη χαμηλή κλινική συστηματική έκθεση σε σχέση με τις τιμές της αναστολής ή της δυνατότητας επαγωγής *in vitro*, το trametinib δεν θεωρείται ότι είναι *in vivo* αναστολέας ή επαγωγέας αυτών των ενζύμων ή μεταφορέων αν και μπορεί να εμφανιστεί παροδική αναστολή των υποστρωμάτων του BCRP στο έντερο (βλ. παράγραφο 4.5).

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο trametinib: Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική του trametinib δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί από άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το trametinib δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων CYP ή των μεταφορέων της BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, και MATE1. Το trametinib είναι *in vitro* υπόστρωμα του BSEP και του μεταφορέα εκροής P-gp. Παρόλο που η έκθεση στο trametinib δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί από την αναστολή του BSEP, δεν μπορεί να αποκλειστεί η αύξηση των επιπέδων του trametinib σε περίπτωση ισχυρής αναστολής της ηπατικής P-gp (βλ. παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το trametinib. Το trametinib δεν ήταν γονοτοξικό σε μελέτες αξιολόγησης αντιστροφής μετάλλαξης σε βακτήρια, χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα θηλαστικών και μικροπυρήνων στο μυελό των οστών σε αρουραίους.

Το trametinib μπορεί να διαταράξει τη θηλυκή γονιμότητα στον άνθρωπο, καθώς σε μελέτες επαναλαμβανόμενης χορήγησης δόσεων, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των κυστικών ωοθυλακίων και μειώσεις του αριθμού των ωχρών σωματίων σε θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις χαμηλότερες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με βάση την AUC.

Επιπλέον, σε αρουραίους νεαρής ηλικίας στους οποίους χορηγήθηκε trametinib, παρατηρήθηκαν μειωμένα βάρη ωοθηκών, μικρές καθυστερήσεις σε χαρακτηριστικά της γυναικείας σεξουαλικής ωρίμανσης (κολπικό άνοιγμα και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εξέχοντων τερματικών καλύκων εντός του μαστικού αδένα) και ελαφρά υπερτροφία του επιθηλίου επιφάνειας της μήτρας. Όλες αυτές οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες μετά από περίοδο διακοπής της θεραπείας και αποδίδονταν στη φαρμακολογική δράση. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και σκύλους διάρκειας έως 13 εβδομάδων, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις της θεραπείας σε αναπαραγωγικούς ιστούς στα αρσενικά.

Σε μελέτες τοξικότητας εμβρυικής ανάπτυξης σε αρουραίους και κουνέλια, το trametinib επήγαγε μητρική και αναπτυξιακή τοξικότητα. Στους αρουραίους παρατηρήθηκαν μειώσεις του σωματικού βάρους των εμβρύων και αυξήσεις της απώλειας μετά την εμφύτευση σε εκθέσεις μικρότερες ή λίγο υψηλότερες από τις κλινικές εκθέσεις με βάση την AUC. Σε μελέτες τοξικότητας εμβρυικής ανάπτυξης σε κουνέλια παρατηρήθηκαν μείωση του σωματικού βάρους των εμβρύων, αυξημένο ποσοστό αποβολών, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατελούς οστεοποίησης και σκελετικές δυσπλασίες σε υποκλινικές εκθέσεις με βάση την AUC.

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, οι επιδράσεις που παρατηρήθηκαν μετά την έκθεση σε trametinib εντοπίζονται κυρίως στο δέρμα, στο γαστρεντερικό σωλήνα, το αιματολογικό σύστημα, τα οστά και το ήπαρ. Τα περισσότερα από τα ευρήματα είναι αναστρέψιμα μετά από ανάκαμψη χωρίς φάρμακο. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε ηπατοκυτταρική νέκρωση και αυξήσεις των επιπέδων των τρανσαμινασών μετά από 8 εβδομάδες στα $\geq 0,062$ mg/kg/ημέρα (περίπου 0,8 φορές υψηλότερη από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με βάση την AUC).

Σε ποντικούς, παρατηρήθηκε χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, χαμηλότερο καρδιακό βάρος και μειωμένη λειτουργία αριστερής κοιλίας χωρίς καρδιακή ιστοπαθολογία μετά από 3 εβδομάδες με trametinib σε δόσεις $\geq 0,25$ mg/kg/ημέρα (έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με βάση την AUC) για έως 3 εβδομάδες. Σε ενήλικες αρουραίους, επιμετάλλωση πολλών οργάνων συσχετίστηκε με αυξημένο φωσφόρο στον ορό και σχετίστηκε στενά με νέκρωση στην καρδιά, το ήπαρ και τους νεφρούς και αιμορραγία στον πνεύμονα σε εκθέσεις συγκρίσιμες με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο. Σε αρουραίους, παρατηρήθηκε υπερτροφία του συζευκτικού χόνδρου και αυξημένος οστικός μεταβολισμός, αλλά η υπερτροφία συζευκτικού χόνδρου δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντική για ενήλικες ανθρώπους. Σε αρουραίους και σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε το trametinib σε δόσεις ίσες ή χαμηλότερες της κλινικής έκθεσης, παρατηρήθηκαν νέκρωση του μυελού των οστών, λεμφική ατροφία του θύμου αδένου και GALT και λεμφοειδής νέκρωση στους λεμφαδένες, το σπλήνα και το θύμο αδένου, που είναι πιθανό να επηρεάσουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκε αύξηση του βάρους της καρδιάς χωρίς ιστοπαθολογία στα 0,35 mg/kg/ημέρα (περίπου διπλάσια της κλινικής έκθεσης ενηλίκων ανθρώπων με βάση την AUC).

Το trametinib ήταν φωτοτοξικό σε μία *in vitro* δοκιμασία 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) με ινοβλάστες ποντικού σε σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις από τις κλινικές εκθέσεις (IC_{50} σε 2,92 $\mu\text{g/ml}$, ≥ 130 φορές την κλινική έκθεση βάσει της C_{max}), υποδεικνύοντας ότι υπάρχει χαμηλός κίνδυνος για φωτοτοξικότητα σε ασθενείς που λαμβάνουν trametinib.

Συνδυασμός με dabrafenib

Σε μία μελέτη σε σκύλους, στην οποία το trametinib και dabrafenib χορηγήθηκαν σε συνδυασμό για 4 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν σημεία γαστρεντερικής τοξικότητας και μειωμένος αριθμός λεμφικών κυττάρων του θύμου σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με τους σκύλους, στους οποίους δόθηκε μονοθεραπεία με trametinib. Κατά τα άλλα, παρατηρήθηκαν παρόμοιες τοξικότητες με τις συγκρίσιμες μελέτες μονοθεραπείας.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Mekinist 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υπρομελλόζη (E464)

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (E551)

Επικάλυψη υμενίου του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Mekinist 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Υπρομελλόζη (E464)

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Λαουρυλοθειικό νάτριο

Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (E551)

Επικάλυψη υμενίου του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πολυσορβικό 80 (E433)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστή φιάλη

2 χρόνια

Ανοιγμένη φιάλη

30 ημέρες σε θερμοκρασία όχι υψηλότερη των 30°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) με καπάκι ασφαλείας πολυπροπυλενίου για την αποφυγή της πρόσβασης σε αυτό στα παιδιά. Η φιάλη περιέχει αφυγραντικό.

Μεγέθη συσκευασίας: Μία φιάλη περιέχει είτε 7 είτε 30 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mekinist 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιουνίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Φεβρουαρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Νυρεμβέργη
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mekinist 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
trametinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει trametinib dimethyl sulfoxide που ισοδυναμεί με 0,5 mg trametinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Περιέχει αφυγραντικό, να μην το αφαιρέσετε ή το καταπιείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/931/001 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/931/002 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

mekinist 0,5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mekinist 0,5 mg δισκία
trametinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει trametinib dimethyl sulfoxide που ισοδυναμεί με 0,5 mg trametinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 δισκία
30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/931/001 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/931/002 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mekinist 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
trametinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει trametinib dimethyl sulfoxide που ισοδυναμεί με 2 mg trametinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Περιέχει αφυγραντικό, να μην το αφαιρέσετε ή το καταπιείτε.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/931/005 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/931/006 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

mekinist 2 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Mekinist 2 mg δισκία
trametinib

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει trametinib dimethyl sulfoxide που ισοδυναμεί με 2 mg trametinib.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 δισκία
30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Χρήση από στόματος.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novartis Europharm Limited

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/931/005 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
EU/1/14/931/006 7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Mekinist 0,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Mekinist 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
trametinib

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Mekinist και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mekinist
3. Πώς να πάρετε το Mekinist
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Mekinist
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Mekinist και ποια είναι η χρήση του

Το Mekinist είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία trametinib. Χρησιμοποιείται είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, το οποίο περιέχει dabrafenib για την αντιμετώπιση ενός τύπου καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά.

Το Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη της υποτροπής του μελανώματος μετά την χειρουργική του αφαίρεση.

Το Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC).

Και τα δύο είδη καρκίνου παρουσιάζουν μία συγκεκριμένη αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται BRAF στη θέση V600. Η μετάλλαξη αυτή στο γονίδιο ενδέχεται να έχει προκαλέσει την ανάπτυξη του καρκίνου. Το φάρμακο στοχεύει σε πρωτεΐνες που παράγονται από αυτό το μεταλλαγμένο γονίδιο και επιβραδύνει ή σταματά την ανάπτυξη του καρκίνου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Mekinist

Το Mekinist θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη θεραπεία των μελανωμάτων και NSCLC με τη μετάλλαξη BRAF. Επομένως, πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτήν τη μετάλλαξη.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι θα λάβετε θεραπεία με συνδυασμό Mekinist και dabrafenib, **διαβάστε το φύλλο οδηγιών του dabrafenib προσεκτικά καθώς και το παρόν φύλλο οδηγιών.**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Μην πάρετε το Mekinist:

- σε περίπτωση αλλεργίας στο trametinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το φάρμακό σας. Ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει εάν:

- έχετε **ηπατικά προβλήματα**. Ο γιατρός σας ενδέχεται να πάρει δείγματα αίματος για να παρακολουθεί την ηπατική λειτουργία σας ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο
- έχετε ή είχατε στο παρελθόν **νεφρικά προβλήματα**.
- έχετε ή είχατε ποτέ **πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα**
- έχετε καρδιακά προβλήματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια (η οποία μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια, δυσκολία στην αναπνοή όταν ξαπλώνετε, διόγκωση των ποδιών ή κνημών), ή προβλήματα με τον τρόπο με τον οποίο χτυπά η καρδιά σας. Ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγξει την καρδιακή σας λειτουργία πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- εάν έχετε οφθαλμική προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό (απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας) ή οίδημα στον οφθαλμό, το οποίο ενδέχεται να προκαλείται από απόφραξη υγρού (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια).

Πριν πάρετε το Mekinist σε συνδυασμό με το dabrafenib, ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει εάν:

- είχατε διαφορετικό τύπο καρκίνου εκτός από το μελάνωμα ή NSCLC, καθώς ενδέχεται να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μη δερματικών καρκίνων κατά τη λήψη του Mekinist.

Ρωτήστε το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για εσάς.

Καταστάσεις για τις οποίες πρέπει να προσέχετε

Μερικά άτομα που παίρνουν το Mekinist αναπτύσσουν άλλες παθήσεις που μπορεί να είναι σοβαρές. Πρέπει να γνωρίζετε τα σημαντικά συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να επαγρυπνείτε.

Αιμορραγία

Η λήψη του Mekinist ή ο συνδυασμός Mekinist και dabrafenib μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας, το πεπτικό σύστημα (όπως είναι το στομάχι, το ορθό ή τα έντερα), τους πνεύμονες, και τα άλλα όργανα, και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- κεφαλαλγίες, ζάλη ή αίσθημα αδυναμίας
- διέλευση αίματος στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα
- διέλευση αίματος στα ούρα
- πόνος στο στομάχι
- βήχας / έμετος με αίμα

Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Πυρετός

Η λήψη του Mekinist ή του συνδυασμού Mekinist και dabrafenib ενδέχεται να προκαλέσει πυρετό, παρόλο που είναι πιθανότερο εάν λαμβάνετε τη θεραπεία συνδυασμού (βλ. επίσης Παράγραφο 4). Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα άτομα με πυρετό ενδέχεται να αναπτύξουν χαμηλή αρτηριακή πίεση, ζάλη ή άλλα συμπτώματα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε θερμοκρασία άνω των 38,5°C ενώ παίρνετε το φάρμακό σας.

Καρδιακή διαταραχή

Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει καρδιακά προβλήματα ή να επιδεινώσει τα υπάρχοντα καρδιακά προβλήματα (βλ. επίσης «Καρδιακές παθήσεις» στην Παράγραφο 4) σε άτομα που λαμβάνουν Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib.

Ενημερώστε το γιατρό σας αν έχετε καρδιακή διαταραχή. Ο γιατρός σας θα διεξάγει εξετάσεις για να βεβαιωθεί ότι η καρδιά σας λειτουργεί κανονικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο. Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν αισθανθείτε: ότι η καρδιά σας χτυπάει δυνατά, ταχυπαλμία, ή ακανόνιστο καρδιακό κτύπο, ή εάν αισθανθείτε ζάλη, κόπωση, τάση για λιποθυμία, λαχάνιασμα ή οίδημα στα κάτω άκρα. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει εντελώς.

Αλλαγές στο δέρμα σας, οι οποίες ενδέχεται να υποδεικνύουν νέο καρκίνο του δέρματος

Ο γιατρός σας θα ελέγξει το δέρμα σας προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και θα το ελέγχει τακτικά για όσο διάστημα το παίρνετε. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρατηρήσετε τυχόν αλλαγές στο δέρμα σας κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου ή μετά από τη θεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Οφθαλμολογικά προβλήματα

Τα μάτια σας θα πρέπει να εξετάζονται από τον γιατρό σας για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε ερυθρότητα και ερεθισμό των ματιών, θολή όραση, πόνο στο μάτι ή άλλες αλλαγές στην όραση στη διάρκεια της θεραπείας σας (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει οφθαλμολογικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της τύφλωσης. Το Mekinist δεν συνιστάται εάν είχατε ποτέ απόφραξη της φλέβας που παροχετεύει το μάτι (απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς). Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε τα παρακάτω συμπτώματα που υποδεικνύουν οφθαλμολογικά προβλήματα: θαμπή όραση, απώλεια της όρασης ή άλλες μεταβολές της όρασης, χρωματιστές κουκίδες στην όραση σας ή οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από αντικείμενα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει εντελώς.

Ηπατικά προβλήματα

Το Mekinist, ή ο συνδυασμός με dabrafenib, μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με το ήπαρ σας, τα οποία ενδέχεται να εξελιχθούν σε σοβαρές καταστάσεις, όπως είναι η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίες ενδέχεται να είναι θανατηφόρες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί κατά διαστήματα. Τα σημεία που δείχνουν ότι το ήπαρ σας ενδέχεται να μην λειτουργεί σωστά ενδέχεται να περιλαμβάνουν τα εξής:

- απώλεια όρεξης
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (έμετος)
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλία)
- ωχρότητα του δέρματός τους ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών σας (ίκτερος)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός του δέρματός σας

Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή, η οποία συνοδεύεται συχνά από ξηρό βήχα, δύσπνοια και κόπωση. Ο γιατρός σας ενδέχεται να προγραμματίσει να ελέγξει τη λειτουργία των πνευμόνων σας πριν αρχίσετε να παίρνετε το φάρμακό σας.

Μυϊκός πόνος

Το Mekinist μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση των μυών (ραβδομυόλυση). **Ενημερώστε τον γιατρό σας** το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

- μυϊκός πόνος
- σκούρα ούρα λόγω νεφρικής βλάβης

Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει συνολικά.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες σχετικά με τις «Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.**

Οπή στο στομάχι ή στο έντερο (διάτρηση)

Η λήψη του Mekinist ή του συνδυασμού Mekinist και dabrafenib μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διάτρησης του τοιχώματος του εντέρου. Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, αν έχετε σοβαρό κοιλιακό πόνο.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε άτομα που παίρνουν Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο δέρμα σας (βλ. παράγραφο 4 για τα συμπτώματα που πρέπει να γνωρίζετε).

Παιδιά και έφηβοι

Το Mekinist δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους καθώς οι επιδράσεις του Mekinist σε άτομα μικρότερα των 18 ετών δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και Mekinist

Προτού αρχίσετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει και τα φάρμακα που αγοράζονται χωρίς ιατρική συνταγή. Κρατήστε μία λίστα των φαρμάκων που παίρνετε για να μπορείτε να τη δείχνετε στο γιατρό, το νοσοκόμο ή φαρμακοποιό σας όταν παίρνετε ένα νέο φάρμακο.

Το Mekinist με τροφή και ποτό

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Mekinist με άδειο στομάχι διότι το φαγητό επηρεάζει τον τρόπο απορρόφησης αυτού του φαρμάκου στον οργανισμό σας (βλ. παράγραφο 3).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Η χρήση του Mekinist δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης.

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακό. Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο αγέννητο μωρό.
- Αν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης για όσο διάστημα παίρνετε το Mekinist και για τουλάχιστον 16 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του.
- Η αντισύλληψη με τη χρήση ορμονών (όπως χάπια, ενέσεις ή επιθέματα) ενδέχεται να μη λειτουργεί καλά ενόσω παίρνετε το Mekinist ή τη συνδυαστική θεραπεία (Mekinist καθώς και dabrafenib). Κατά τη διάρκεια της λήψης του Mekinist θα πρέπει να χρησιμοποιείτε άλλη αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης όπως μία μέθοδο φραγμού(π.χ. προφυλακτικό). Ωστε να μην μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο. Συμβουλευτείτε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας.
- Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το Mekinist, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Το Mekinist δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Mekinist μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας. Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της λήψης του Mekinist. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν θα πάρετε το Mekinist ή αν θα θηλάσετε.

Γονιμότητα – για άνδρες και γυναίκες

Το Mekinist μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών.

Λήψη του Mekinist με το dabrafenib: Το dabrafenib ενδέχεται να μειώσει οριστικά την ικανότητα τεκνοποίησης στους άνδρες. Επιπλέον, οι άνδρες που λαμβάνουν dabrafenib ενδέχεται να έχουν μειωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων, και ο αριθμός των σπερματοζωαρίων τους ενδέχεται να μην επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από τη διακοπή της λήψης αυτού του φαρμάκου.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το dabrafenib, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις επιλογές βελτίωσης των πιθανοτήτων σας τεκνοποίησης στο μέλλον.

Εάν έχετε περεταίρω ερωτήσεις σχετικά με την επίδραση αυτού του φαρμάκου στη γονιμότητα, ρωτήστε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητά οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Αποφύγετε την οδήγηση ή τη χρήση μηχανών αν αισθάνεστε κόπωση ή αδυναμία, αν έχετε προβλήματα με την όρασή σας ή αν τα επίπεδα της ενέργειάς σας είναι χαμηλά.

Περιγραφές αυτών των επιδράσεων παρέχονται σε άλλες παραγράφους (βλ. παραγράφους 2 και 4). Διαβάστε όλες τις πληροφορίες του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης για καθοδήγηση.

Συζητήστε οποιαδήποτε απορία σας με το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας. Η νόσος σας, τα συμπτώματα και η κατάσταση της θεραπείας σας ενδέχεται επίσης να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανές.

3. Πώς να πάρετε το Mekinist

Πάντοτε να παίρνετε το Mekinist αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο να πάρετε

Η συνήθης δόση του Mekinist είτε όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με dabrafenib είναι ένα δισκίο 2 mg ημερησίως. Η συνιστώμενη δόση του dabrafenib όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Mekinist είναι 150 mg δις ημερησίως.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να μειώσει τη δόση αν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Μην πάρετε περισσότερο Mekinist απ' όσο σας έχει συμβουλέψει ο γιατρός σας, καθώς αυτό ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πώς να το πάρετε

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.

Πάρτε το Mekinist ημερησίως, με άδειο στομάχι (τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά από το γεύμα). Αυτό σημαίνει ότι:

- μετά τη λήψη του Mekinist, πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 1 ώρα προτού φάτε, ή
- αφότου φάτε, πρέπει να περιμένετε τουλάχιστον 2 ώρες προτού πάρετε το Mekinist.

Να παίρνετε το Mekinist περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Mekinist από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Mekinist, συμβουλευτείτε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Mekinist και αυτές τις οδηγίες χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Mekinist

Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 12 ώρες από τη δόση που παραλείψατε πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 12 ώρες από τη δόση που ξεχάσατε, παραλείψτε τη δόση αυτή και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε το δισκίο σας στις τακτικές ώρες όπως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Mekinist

Συνεχίστε τη λήψη του Mekinist για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην διακόψετε, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περαιτέρω ερωτήσεις σχετικά με τη λήψη του Mekinist, ρωτήστε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας.

Πως θα πρέπει να παίρνετε το Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib

- Πάρτε το Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας. Μην αλλάξετε τη δόση σας ή σταματήσετε το Mekinist ή το dabrafenib εκτός εάν σας το έχει πει ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας.
- Παίρνετε το **Mekinist άπαξ ημερησίως** και παίρνετε το **dabrafenib δις ημερησίως**. Μπορεί να είναι καλό γι' εσάς να συνηθίσετε να παίρνετε και τα δύο φάρμακα την ίδια ώρα κάθε μέρα. Το Mekinist θα πρέπει να λαμβάνεται **είτε** με την πρωινή δόση του dabrafenib **είτε** με την απογευματινή δόση του dabrafenib. Οι δόσεις του dabrafenib θα πρέπει να χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών.
- Πάρτε το Mekinist και το dabrafenib με άδειο στομάχι, τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από το γεύμα. Πάρτε το ολόκληρο με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.
- Εάν παραλείψετε τη δόση του Mekinist ή του dabrafenib, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε: Μην αναπληρώσετε τις δόσεις που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη δόση σας στον συνήθη χρόνο σας:
 - Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 12 ώρες από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Mekinist, η οποία λαμβάνεται άπαξ ημερησίως.
 - Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του dabrafenib, η οποία λαμβάνεται δις ημερησίως.
- Εάν πάρετε υπερβολική ποσότητα Mekinist ή dabrafenib, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό σας. Έχετε μαζί σας τα δισκία του Mekinist και τα καψάκια του dabrafenib όταν είναι δυνατό. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Mekinist και του dabrafenib μαζί με το κάθε φύλλο οδηγιών.
- Εάν εμφανίσετε παρενέργειες, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα πρέπει να πάρετε μικρότερες δόσεις Mekinist και dabrafenib. Πάρτε τις δόσεις του Mekinist και του dabrafenib ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο Mekinist

Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Καρδιακές παθήσεις

Το Mekinist μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά αντλεί αίμα η καρδιά σας. Είναι πιο πιθανό να επηρεάσει άτομα που έχουν προϋπάρχον καρδιολογικό πρόβλημα. Θα εξετάζετε για τυχόν καρδιολογικά προβλήματα όσο παίρνετε το Mekinist. Στα σημεία και τα συμπτώματα των καρδιολογικών προβλημάτων περιλαμβάνονται:

- αίσθημα ότι η καρδιά σας χτυπάει δυνατά, αίσθημα ταχυπαλμίας ή ακανόνιστοι καρδιακοί κτύποι
- ζάλη
- κόπωση
- τάση για λιποθυμία
- λαχάνιασμα
- οίδημα των κάτω άκρων

Ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, είτε για πρώτη φορά είτε εάν επιδεινωθούν.

Υψηλή αρτηριακή πίεση

Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση υψηλής αρτηριακής πίεσης (υπέρταση) ή να επιδεινώσει την προϋπάρχουσα. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα πρέπει να ελέγχουν την αρτηριακή σας πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Mekinist. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν επιδεινωθεί η αρτηριακή σας πίεση ή εάν έχετε σοβαρή κεφαλαλγία, τάση για λιποθυμία ή ζάλη.

Αιμορραγικά προβλήματα

Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αιμορραγικά προβλήματα, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο ή στο στομάχι σας. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας για να λάβετε ιατρική βοήθεια εάν εμφανίζετε ασυνήθιστα σημεία αιμορραγίας, όπως:

- κεφαλαλγίες, ζάλη, ή αδυναμία
- αιμόπτυση ή θρόμβοι αίματος
- εμετός που περιέχει αίμα ή που μοιάζει να έχει καφέ απόχρωση
- ερυθρά ή μαύρα κόπρανα που ομοιάζουν με πίσσα

Οφθαλμολογικά (όραση) προβλήματα

Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει οφθαλμολογικά προβλήματα. Το Mekinist δεν συνιστάται αν είχατε ποτέ απόφραξη της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό (απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας). Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει οφθαλμολογική εξέταση πριν από τη λήψη του Mekinist και κατά τη διάρκεια της λήψης του. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Mekinist ή να σας παραπέμψει σε ειδικό, σε περίπτωση που αναπτύξετε σημεία και συμπτώματα στην όρασή σας που περιλαμβάνουν:

- απώλεια της όρασης
- ερυθρότητα και ερεθισμό των οφθαλμών
- χρωματιστές κουκίδες στην όραση σας
- οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από αντικείμενα)
- θαμπή όραση

Μεταβολές στο δέρμα σας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε άτομα που παίρνουν Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib (συχνότητα μη γνωστή). Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα:

- Κοκκινωπά μπαλώματα στον κορμό τα οποία είναι κυκλικά ή σε σχήμα στόχου, με φυσαλίδες στο κέντρο. Ξεφλούδισμα του δέρματος. Πληγές στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να προηγηθούν αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων (σύνδρομο Stevens-Johnson).
- Γενικευμένο εξάνθημα, πυρετός και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).
➔ **Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο και αναζητείστε ιατρική φροντίδα αμέσως**

Έως 3 στα 100 άτομα που λαμβάνουν Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib ενδέχεται να αναπτύξουν ένα διαφορετικό τύπο καρκίνου του δέρματος, ο οποίος ονομάζεται *δερματικό ανανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cuSCC)*. Άλλοι ενδέχεται να αναπτύξουν έναν τύπο καρκίνου του δέρματος, ο οποίος ονομάζεται *βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BKK)*. Συνήθως, αυτές οι δερματικές αλλαγές παραμένουν τοπικές και μπορούν να αφαιρεθούν με χειρουργική επέμβαση και η θεραπεία με Mekinist και dabrafenib ενδέχεται να συνεχιστεί χωρίς διακοπή.

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib ενδέχεται να παρατηρήσουν, επίσης, ότι έχουν εμφανιστεί νέα μελανώματα. Τα μελανώματα αυτά συνήθως αφαιρούνται με χειρουργική επέμβαση και η θεραπεία με Mekinist και dabrafenib μπορεί να συνεχιστεί χωρίς διακοπή.

Ο γιατρός σας θα ελέγξει το δέρμα σας πριν από την έναρξη της λήψης του dabrafenib, στη συνέχεια θα το ελέγχει ξανά κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της λήψης αυτού του φαρμάκου και για 6 μήνες μετά από τη στιγμή που θα σταματήσετε τη λήψη του. Αυτό συμβαίνει για να αναζητηθούν τυχόν νέοι καρκίνου του δέρματος.

Ο γιατρός σας ελέγξει, επίσης, το κεφάλι, τον αυχένα, το στόμα και τους λεμφαδένες σας και θα υποβάλλετε τακτικά σε σαρώσεις της περιοχής του θώρακα και του στομάχου σας (οι οποίες ονομάζονται αξονικές τομογραφίες). Ενδέχεται να υποβληθείτε, επίσης, σε αιματολογικές εξετάσεις. Οι έλεγχοι αυτοί γίνονται για να εντοπιστεί εάν έχει εμφανιστεί στο σώμα σας οποιοσδήποτε άλλος καρκίνος, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων. Συνιστώνται, επίσης, εξετάσεις της πυέλου (για τις γυναίκες) και εξετάσεις του πρωκτού πριν και κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας σας.

Το Mekinist ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib μπορεί να προκαλέσει εξάνθημα ή ακμή ομοιάζουσα με εξάνθημα. Ακολουθείστε τις οδηγίες του γιατρού σας για το τι πρέπει να κάνετε προκειμένου να βοηθήσετε στην πρόληψη της εμφάνισης εξανθήματος. Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, είτε για πρώτη φορά είτε σε περίπτωση επιδείνωσης.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν παρουσιάσετε σοβαρό δερματικό εξάνθημα με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: φλύκταινες στο δέρμα σας, φλύκταινες ή έλκη στο στόμα σας, απολέπιση του δέρματος, πυρετό, ερυθρότητα ή οίδημα του προσώπου ή των πελμάτων των κάτω άκρων.

Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό εάν εμφανίσετε τυχόν δερματικό εξάνθημα ή αν έχετε εξάνθημα που παρουσιάζει επιδείνωση.

Μυαλγία

Το Mekinist μπορεί να οδηγήσει σε διάσπαση των μυών (ραβδομύωση). Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε τυχόν νέα συμπτώματα ή επιδείνωση συμπτωμάτων όπως:

- μυαλγία
- σκουρόχρωμα ούρα λόγω νεφρικής βλάβης

Πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα

Το Mekinist μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια). Ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν έχετε τυχόν νέα συμπτώματα ή επιδείνωση συμπτωμάτων πνευμονικών ή αναπνευστικών προβλημάτων, όπως:

- λαχάνιασμα
- βήχα
- κόπωση

Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρήσετε όταν παίρνετε το Mekinist μόνο έχουν ως εξής.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Αιμορραγία σε διάφορα σημεία του οργανισμού που μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή
- Βήχας
- Δύσπνοια
- Διάρροια
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- Δυσκοιλιότητα
- Πόνος στο στομάχι
- Ξηροστομία
- Δερματικό εξάνθημα που ομοιάζει με ακμή, ερυθρότητα του προσώπου, ξηροδερμία ή κνησμός του δέρματος (βλ. επίσης «Μεταβολές στο δέρμα σας» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Ασυνήθιστη τριχόπτωση ή λέπτυνση των μαλλιών
- Έλλειψη ενέργειας ή αίσθημα αδυναμίας ή κόπωσης
- Οίδημα των άνω και κάτω άκρων (περιφερικό οίδημα)
- Πυρετός

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν στις αιματολογικές σας εξετάσεις

- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις αιματολογικές εξετάσεις σε σχέση με το ήπαρ

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Φλεγμονή των τριχοθυλακίων στο δέρμα
- Διαταραχές των ονύχων, όπως μεταβολές της κοίτης του όνυχα, πόνος στους όνυχες, λοίμωξη και οίδημα του επωνύχιου
- Λοίμωξη του δέρματος (κυτταρίτιδα)
- Δερματικό εξάνθημα με φλύκταινες γεμάτες με πύον (βλ. επίσης «Μεταβολές στο δέρμα σας», παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- Αφυδάτωση (χαμηλά επίπεδα νερού ή υγρού)
- Θαμπή όραση
- Οίδημα γύρω από τους οφθαλμούς
- Προβλήματα με την όραση (βλ. επίσης «Οφθαλμολογικά (όραση) προβλήματα», παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Μεταβολές στον τρόπο που η καρδιά αντλεί αίμα (δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας) (βλ. επίσης «Καρδιακές παθήσεις», παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Καρδιακός ρυθμός που είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος ή/και μείωση στην καρδιακή συχνότητα

- Εντοπισμένο οίδημα ιστού
- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα ή διάμεση πνευμονοπάθεια)
- Ερεθισμένο στόμα ή στοματικά έλκη, φλεγμονή των βλεννογόνων
- Ερυθρότητα, δέρμα σκασμένο ή με ρωγμές
- Ερυθρά, επώδυνα κάτω και άνω άκρα
- Οίδημα του προσώπου
- Φλεγμονή των βλεννογόνων
- Αίσθημα αδυναμίας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν στις αιματολογικές σας εξετάσεις

- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), μη φυσιολογική εξέταση που σχετίζεται με την κρεατινοφωσφοκινάση, ένα ένζυμο που συναντάται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τους σκελετικούς μύες

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Οίδημα του οφθαλμού που προκαλείται από διαρροή υγρού (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια) (βλ. επίσης «Οφθαλμολογικά (όραση) προβλήματα», παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Οίδημα των νεύρων στο πίσω μέρος του οφθαλμού (οίδημα της οπτικής θηλής) (βλ. επίσης «Οφθαλμολογικά (όραση) προβλήματα», παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Διαχωρισμός της φωτοευαίσθητης μεμβράνης στο πίσω μέρος του οφθαλμού (του αμφιβληστροειδούς) από τα υποστηρικτικά υποστρώματα (αποκόλληση αμφιβληστροειδούς) (βλ. επίσης «Οφθαλμολογικά (όραση) προβλήματα», παρακάτω στην παράγραφο 4)
- Απόφραξη της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό (απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας) (βλ. επίσης «Οφθαλμολογικά (όραση) προβλήματα», παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Λιγότερο αποτελεσματική άντληση της καρδιάς, που προκαλεί λαχάνιασμα, υπερβολική κόπωση και οίδημα των αστραγάλων και των κάτω άκρων (καρδιακή ανεπάρκεια)
- Οπή (διάτρηση) στο στομάχι ή το έντερο
- Φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα)
- Διάσπαση των μυών που μπορεί να προκαλέσει μυαλγία και νεφρική βλάβη (ραβδομύωση)

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το νοσοκόμο ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Mekinist και το dabrafenib λαμβάνονται μαζί

Όταν παίρνετε μαζί το Mekinist και το dabrafenib, ενδέχεται να εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στους καταλόγους που ακολουθούν, παρόλο που η συχνότητα ενδέχεται να αλλάξει (αυξηθεί ή μειωθεί).

Μπορεί να εμφανίσετε, επίσης, **επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της λήψης του dabrafenib** παράλληλα με το Mekinist στον κατάλογο που ακολουθεί.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, είτε για πρώτη φορά είτε εάν επιδεινωθούν.

Παρακαλείστε να διαβάσετε το φύλλο οδηγιών χρήσης του dabrafenib για λεπτομέρειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανίσετε όταν λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να παρατηρήσετε όταν παίρνετε το Mekinist σε συνδυασμό με dabrafenib έχουν ως εξής:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Ρινική και φαρυγγική φλεγμονή
- Μειωμένη όρεξη
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Αιμορραγία σε διάφορα σημεία του οργανισμού, η οποία μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή (αιμορραγία)
- Βήχας
- Πόνος στο στομάχι
- Δυσκοιλιότητα
- Διάρροια
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- Εξάνθημα, ξηροδερμία, κνησμός, προβλήματα τύπου ακμής
- Αρθραλγία, μυαλγία ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- Μυϊκοί σπασμοί
- Έλλειψη ενέργειας, αίσθημα αδυναμίας
- Ρίγη
- Οίδημα στα χέρια ή τα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Πυρετός
- Γριπώδης νόσος

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν στις αιματολογικές σας εξετάσεις

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις αιματολογικές εξετάσεις σε σχέση με το ήπαρ

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- Δερματικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων του δέρματος (κυτταρίτιδας), φλεγμονής των τριχικών θυλακίων στο δέρμα, διαταραχές των ονύχων, όπως είναι οι μεταβολές στην κοίτη του όνυχα, ο πόνος στον όνυχα, η λοίμωξη και το οίδημα των παρανυχίδων
- Δερματικού εξανθήματος με πυώδεις φουσκάλες, δερματικού καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων (είδους καρκίνου του δέρματος), θήλωμα (τύπος δερματικού όγκου, ο οποίος δεν είναι συνήθως επιβλαβής), εκβλαστήσεις τύπου ακροχορδόνων, αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο (βλ. επίσης «Μεταβολές στο δέρμα σας» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Αφυδάτωση (χαμηλά επίπεδα ύδατος ή υγρού)
- Θολή όραση, προβλήματα όρασης, φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- Λιγότερο αποτελεσματική λειτουργία της καρδιάς
- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Εντοπισμένο οίδημα ιστού
- Δύσπνοια
- Ξηροστομία
- Ερεθισμένο στόμα ή στοματικά έλκη, φλεγμονή των βλεννογόνων
- Προβλήματα που μοιάζουν με ακμή
- Πάχυνση της εξωτερικής στοιβάδας του δέρματος (υπερκεράτωση), πλάκες από παχύ σκληρό με λέπια δέρμα (ακτινική κεράτωση), σκασμένο ή με ρωγμές δέρμα
- Αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- Μη φυσιολογική απώλεια ή λέπτυνση τριχών
- Ερυθρά επώδυνα άνω και κάτω άκρα
- Φλεγμονή της λιπώδους στιβάδας κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα)
- Φλεγμονή των βλεννογόνων
- Οίδημα του προσώπου

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν στις αιματολογικές σας εξετάσεις

- Χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων
- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), αιμοπεταλίων αίματος (κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος), και ενός τύπου των λευκοκυττάρων (λευκοπενία)
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου (υπονατριαιμία) ή φωσφόρου (υποφωσφαταιμία) στο αίμα
- Αύξηση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα
- Αύξηση στην κρεατινική φωσφοκινάση, ένζυμο που εντοπίζεται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τον σκελετικό μυ
- Αύξηση σε ορισμένες ουσίες (ένζυμα), τα οποία παράγονται από το ήπαρ

Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- Εμφάνιση νέου καρκίνου στο δέρμα (μελάνωμα)
- Ακροχορδώνες
- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- Οφθαλμικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος στους οφθαλμούς που προκαλείται από διαρροή υγρού (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια), διαχωρισμού της φωτοευαίσθητης μεμβράνης στο πίσω μέρος του οφθαλμού (αμφιβληστροειδούς) από τις υποστηρικτικές στοιβάδες (αποκόλληση αμφιβληστροειδούς) και οίδημα γύρω από τους οφθαλμούς
- Καρδιακός ρυθμός που είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος ή/και μείωση στην καρδιακή συχνότητα
- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- Φλεγμονή του παγκρέατος
- Φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Φλεγμονή των νεφρών

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα):

- Οπή (διάτρηση) στο στομάχι ή το έντερο

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα):

- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια, πυρετό, αίσθημα παλμών και πόνο στο στήθος.
- Δέρμα που φλεγμαίνει και ξεφλουδίζει (αποφολιδωτική δερματίτιδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε, επίσης, να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Mekinist

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μην χρησιμοποιείτε το Mekinist μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και το κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή με το αφυγραντικό μέσα (μικρός περιέκτης κυλινδρικού σχήματος).

Αφότου ανοιχτεί, η φιάλη μπορεί να φυλαχθεί για 30 ημέρες σε θερμοκρασία όχι μεγαλύτερη από 30°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Mekinist

- Η δραστική ουσία είναι το trametinib. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει trametinib dimethyl sulfoxide που ισοδυναμεί με 0,5 mg ή 2 mg trametinib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Δισκίο: μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), υπρομελλόζη (E464), διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468), στεατικό μαγνήσιο (E470b), λαουρυλοθειικό νάτριο και κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου (E551).
 - Επικάλυψη με υμένιο: υπρομελλόζη (E464), διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172) (για τα δισκία των 0,5 mg), πολυσορβικό 80 (E433) και οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172) (για τα δισκία των 2 mg).

Εμφάνιση του Mekinist και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Mekinist 0.5mg είναι κίτρινα, τροποποιημένα οβάλ, αμφίκυρτα που φέρουν χαραγμένο το «GS» στην μία πλευρά και το «TFC» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Mekinist 2mg είναι ροζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα που φέρουν χαραγμένο το «GS» στην μία πλευρά και το «HMJ» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε αδιαφανείς λευκές πλαστικές φιάλες με βιδωτά πλαστικά πώματα. Μια φιάλη περιέχει είτε 7 είτε 30 δισκία.

Οι φιάλες περιέχουν, επίσης, αφυγραντικό γέλης πυριτίου σε έναν μικρό περιέκτη σε σχήμα κυλίνδρου. Το αφυγραντικό πρέπει να διατηρείται μέσα στη φιάλη και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome, S.A., Avd. Extremadura, 3, 09400, Aranda De Duero, Burgos, Ισπανία
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16
7SR, Ηνωμένο Βασίλειο
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Νυρεμβέργη, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Τел: +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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Τέλ/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 26 37 82 555

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.