

1. IME ZDRAVILA

Mekinist 0,5 mg filmsko obložene tablete

Mekinist 2 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mekinist 0,5 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg trametiniba v obliki trametinibijevega dimetilsulfoksida.

Mekinist 2 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg trametiniba v obliki trametinibijevega dimetilsulfoksida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Mekinist 0,5 mg filmsko obložene tablete

Rumene, bikonveksne filmsko obložene tablete prilagojene ovalne oblike, velike približno 5,0 x 9,0 mm, z vtisnjnim logotipom družbe na eni strani in oznako "TT" na drugi strani.

Mekinist 2 mg filmsko obložene tablete

Rožnate, bikonveksne filmsko obložene tablete okrogle oblike, velikosti približno 7,6 mm, z vtisnjnim logotipom družbe na eni strani in oznako "LL" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Trametinib je v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Trametinib v monoterapiji ni izkazal klinične aktivnosti pri bolnikih, ki jim je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF (glejte poglavje 5.1).

Adjuvantno zdravljenje melanoma

Trametinib je v kombinaciji z dabrafenibom indiciran za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po totalni resekciji melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600.

Nedrobnocelični pljučni rak (NDCPR)

Trametinib je v kombinaciji z dabrafenibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo BRAF V600.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje s trametinibom mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred uporabo trametiniba mora biti z validirano preiskavo potrjeno, da ima bolnik mutacijo BRAF V600.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek trametiniba, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, je 2 mg enkrat na dan. Priporočeni odmerek dabrafeniba, kadar se uporablja v kombinaciji s trametinibom, je 150 mg dvakrat na dan.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje s trametinibom je priporočljivo nadaljevati, dokler bolniku koristi, oziroma do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov (glejte preglednico 2). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba bolnike zdraviti 12 mesecev, razen če pride do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek trametiniba, naj ga vzame samo, če je do naslednjega rednega odmerka več kot 12 ur.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek dabrafeniba in se zdravi s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, naj ta odmerek dabrafeniba vzame samo, če je do naslednjega rednega odmerka več kot 6 ur.

Prilagoditev odmerka

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva znižanje odmerka, prekinitve zdravljenja ali prenehanje zdravljenja (glejte preglednici 1 in 2).

Prilagoditve odmerka niso priporočljive v primeru neželenih učinkov ploščatoceličnega karcinoma kože ali novega primarnega melanoma (za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib).

Preglednica 1 Priporočena znižanja dnevnega odmerka

Raven odmerka	Odmerek trametiniba pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom	Odmerek dabrafeniba* samo pri uporabi v kombinaciji s trametinibom
začetni odmerek	2 mg enkrat na dan	150 mg dvakrat na dan
prvo znižanje odmerka	1,5 mg enkrat na dan	100 mg dvakrat na dan
drugo znižanje odmerka	1 mg enkrat na dan	75 mg dvakrat na dan
tretje znižanje odmerka (velja samo za uporabo v kombinaciji)	1 mg enkrat na dan	50 mg dvakrat na dan
Znižanje odmerka trametiniba pod 1 mg enkrat na dan, bodisi pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, ni priporočeno. Znižanje odmerka dabrafeniba pod 50 mg dvakrat na dan pri uporabi v kombinaciji s trametinibom ni priporočeno.		
* Za navodila za odmerjanje dabrafeniba v monoterapiji glejte poglavje Odmerjanje in način uporabe v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.		

Preglednica 2 Načrt prilagajanja odmerka glede na stopnjo resnosti posameznega neželenega učinka (z izjemo zvišane telesne temperature)

Stopnja (CTCAE)*	Priporočene prilagoditve odmerka trametiniba pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom
1. in 2. stopnja (znosni)	Nadaljujte zdravljenje in spremljajte, kot je klinično indicirano.
2. stopnja (neznosni) ali 3. stopnja	Prekinite zdravljenje, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek znižajte za eno odmerno raven.
4. stopnja	Trajno prenehajte zdravljenje ali ga prekinite, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek znižajte za eno odmerno raven.
* Izrazitost kliničnih neželenih učinkov je ocenjena po CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	

Ko so neželeni učinki učinkovito obvladani, pride v poštev ponovno zvišanje odmerka; pri tem je treba zvišanje opraviti po enakih stopnjah, kot je bilo opravljeno znižanje. Odmerek trametiniba ne sme preseči 2 mg enkrat na dan.

Zvišana telesna temperatura

Če ima bolnik telesno temperaturo $\geq 38^{\circ}\text{C}$, je treba zdravljenje prekiniti (in sicer trametinib, če ga bolnik uporablja v monoterapiji, oziroma trametinib in dabrafenib, če ju bolnik uporablja v kombinaciji). V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe in jih po potrebi zdraviti v skladu z lokalno prakso (glejte poglavje 4.4). Trametinib oziroma trametinib in dabrafenib, kadar gre za uporabo v kombinaciji, je treba ponovno uvesti, ko je bolnik najmanj 24 ur brez simptomov, in sicer bodisi (1) v enakem odmerku ali (2) v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven, če se zvišanje telesne temperature ponavlja in/ali jo spremljajo drugi hudi simptomi, ki vključujejo dehidracijo, hipotenzijo ali odpoved ledvic.

Če pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom pride do toksičnih učinkov zdravljenja, je treba sočasno znižati odmerek obeh zdravil oz. sočasno začasno prekiniti ali dokončno ukiniti obe zdravljenji. Izjeme, pri katerih je treba odmerek prilagajati samo pri enem od obeh zdravil, so navedene v nadaljevanju za primere uveitisa, nekožnih malignomov z mutacijo RAS (zlasti v povezavi

z dabrafenibom), zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF), zapore mrežnične vene, odstopa mrežničnega pigmentnega epitelijskega in intersticijske bolezni pljuč (IBP)/pnevmonitisa (zlasti v povezavi s trametinibom).

Izjeme pri prilagajanju odmerka (pri katerih je treba odmerke prilagoditi samo pri enem od obeh zdravil) za izbrane neželene učinke

Uveitis

V primeru uveitisa prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očesno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očesno vnetje ni odpravljeno, nato pa je treba dabrafenib ponovno uvesti v odmerku, ki je nižji za eno odmernostno raven. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom (glejte poglavje 4.4).

Nekožni malignomi z mutacijo RAS

Pri bolnikih z nekožnim malignomom z mutacijo RAS je treba pred odločitvijo za nadaljevanje zdravljenja z dabrafenibom pretehtati koristi in tveganja takega zdravljenja. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

Znižanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Zdravljenje s trametinibom je treba prekiniti pri bolnikih, ki imajo asimptomatsko, absolutno zmanjšanje LVEF za > 10 % v primerjavi z izhodiščem, iztisni delež pa je pod spodnjo normalno mejo v ustanovi (glejte poglavje 4.4). Odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če bolnik v kombinaciji z dabrafenibom jemlje trametinib. Če se LVEF popravi, je mogoče znova uvesti trametinib. Odmerek je treba znižati za eno odmernostno raven. Potrebno je skrbno spremljanje (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje s trametinibom je treba dokončno ukiniti pri bolnikih z disfunkcijo levega prekata 3. ali 4. stopnje ali s klinično pomembnim zmanjšanjem LVEF, ki se ne popravi v 4 tednih (glejte poglavje 4.4).

Zapora mrežnične vene (RVO) in odstop mrežničnega pigmentnega epitelijskega (RPED)

Če se bolniku kadar koli med zdravljenjem s trametinibom pojavijo novonastale motnje vida, na primer poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, je priporočljiva takojšnja oftalmološka ocena. Pri bolnikih, pri katerih je med zdravljenjem s trametinibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, diagnosticirana zapora mrežnične vene (RVO – Retinal vein occlusion), je treba zdravljenje s trametinibom trajno končati. Odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če bolnik v kombinaciji z dabrafenibom jemlje trametinib. Če je diagnosticiran odstop mrežničnega pigmentnega epitelijskega (RPED - Retinal pigment epithelial detachment), za trametinib upoštevajte shemo prilagoditve odmerka v preglednici 3 (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 3 Priporočene prilagoditve odmerka trametiniba v primeru RPED

RPED 1. stopnje	Nadaljujte zdravljenje in vsak mesec opravite pregled mrežnice, dokler odstop ne izgine. Če se RPED poslabša, upoštevajte spodnja navodila in prekinite uporabo trametiniba za obdobje do 3 tednov.
RPED 2. do 3. stopnje	Prekinite uporabo trametiniba za obdobje do 3 tednov.
RPED 2. do 3. stopnje, ki se v 3 tednih izboljša na 1. stopnjo ali stopnjo 0	Znova začnite uporabljati trametinib v nižjem odmerku (zmanjšan za 0,5 mg), ali ukinite trametinib pri bolnikih, ki ga jemljejo po 1 mg na dan.
RPED 2. do 3. stopnje, ki se v 3 tednih ne izboljša na vsaj 1. stopnjo	Trajno končajte zdravljenje s trametinibom.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom prekiniti; to velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi,

vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom trajno končati. Če bolnik v kombinaciji z dabrafenibom jemlje trametinib, v primeru intersticijske bolezni pljuč ali pnevmonitisa odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Podatkov o trametinibu pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni, zato ni mogoče ugotoviti morebitne potrebe po prilagoditvi začetnega odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba trametinib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, uporabljati previdno.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Razpoložljivi podatki iz farmakološke klinične študije kažejo, da zmerna do huda okvara jeter le malo vpliva na izpostavljenost trametinibu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba trametinib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, uporabljati previdno.

Bolniki, ki niso belci

Varnost in učinkovitost trametiniba nista ugotovljeni pri bolnikih, ki niso belci. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Bolnikom, starim > 65 let, začetnega odmerka ni treba prilagoditi. Pogostejše prilagajanje odmerka (glejte zgornji preglednici 1 in 2) je lahko potrebno pri bolnikih, starih > 65 let (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tablet trametiniba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. V študijah na mladih živalih so se pokazali neželeni učinki trametiniba, ki jih pri odraslih živalih niso opažali (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Trametinib je treba zaužiti s polnim kozarcem vode. Tablet se ne sme gristi ali drobiti, vzeti jih je treba brez hrane in sicer vsaj 1 uro pred ali vsaj 2 uri po obroku.

Priporočljivo je, da bolnik odmerek trametiniba vzame vsak dan ob podobnem času. Pri jemanju trametiniba in dabrafeniba v kombinaciji, je treba dnevni odmerek trametiniba vzeti enkrat na dan vsak dan ob istem času skupaj z bodisi jutranjim ali večernim odmerkom dabrafeniba.

Če bolnik po zaužitju trametiniba bruha, odmerka ne sme vzeti ponovno, temveč mora vzeti naslednji odmerek ob običajnem času.

Za informacije o načinu uporabe dabrafeniba pri jemanju v kombinaciji s trametinibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri dajanju trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom je treba pred začetkom zdravljenja pregledati povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib. Za dodatne informacije o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih pri zdravljenju z dabrafenibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

Testiranje na mutacijo BRAF V600

Učinkovitost in varnost trametiniba nista ocenjeni pri bolnikih, ki so imeli negativen izvid testiranja melanoma za mutacijo BRAF V600.

Monoterapija s trametinibom v primerjavi z zaviralci BRAF

Pri bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600 monoterapije s trametinibom niso primerjali z zaviralcem BRAF v nobeni klinični študiji. Primerjave med študijami kažejo, da je trametinib glede celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja podobno učinkovit kot zaviralci BRAF, a deleži odziva so bili pri prejemnikih trametiniba manjši kot med prejemniki zaviralcev BRAF.

Trametinib v kombinaciji z dabrafenibom pri bolnikih z melanomom, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z zaviralcem BRAF

O uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF, je na voljo malo podatkov. Ti podatki pa kažejo, da je učinkovitost kombinacije pri teh bolnikih manjša (glejte poglavje 5.1). Pri tej skupini bolnikov, ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralcem BRAF, je zato pred zdravljenjem z navedeno kombinacijo treba razmisliti tudi o drugih možnostih zdravljenja. V kakšnem zaporedju bi morali uporabljati zdravila po tem, ko je bolezen napredovala ob zdravljenju z zaviralcem BRAF, ni ugotovljeno.

Novi malignomi

Pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom lahko pride do razvoja novih malignomov, tako kožnih kot nekožnih.

Kožni malignomi

Ploščatocelični karcinom kože

Pri bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o primerih ploščatoceličnega karcinoma kože (vključno s primeri keratoakantoma). V primeru ploščatoceličnega karcinoma kože je bolnika mogoče zdraviti z ekscizijo, spremembe v zdravljenju niso potrebne. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib (poglavje 4.4).

Nov primarni melanom

Pri bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o pojavu novega primarnega melanoma. V primeru novega primarnega melanoma je bolnika mogoče zdraviti z ekscizijo, spremembe v zdravljenju niso potrebne. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib (poglavje 4.4).

Nekožni malignomi

Zaradi svojega mehanizma delovanja lahko dabrafenib poveča tveganje za razvoj nekožnih malignomov, če so prisotne mutacije RAS. Pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib (poglavje 4.4). V primerih malignomov s prisotno mutacijo RAS ni treba prilagajati odmerjanja trametiniba, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so jemali trametinib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, je prihajalo do krvavitve, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli (glejte poglavje 4.8). Možnost za takšne dogodke pri bolnikih z majhnim številom trombocitov (< 75 000) ni ugotovljena, ker so bili takšni bolniki izključeni iz kliničnih preskušanj. Tveganje za

krvavitve se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami.

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Poročali so, da trametinib zmanjša LVEF pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih je bila mediana časa do prvega pojava disfunkcije levega prekata, srčnega popuščanja in zmanjšanja LVEF od 2 do 5 mesecev.

Pri bolnikih z okrnjenim delovanjem levega prekata je treba trametinib uporabljati previdno. Bolniki z disfunkcijo levega prekata, srčnim popuščanjem II., III. ali IV. stopnje po New York Heart Association, akutnim koronarnim sindromom v preteklih 6 mesecih, klinično pomembnimi in neobvladanimi motnjami srčnega ritma ali z neurejeno hipertenzijo so bili izključeni iz kliničnih preskušanj; zato varnost uporabe v tej populaciji ni znana. Vsem bolnikom je treba LVEF oceniti pred uvedbo zdravljenja s trametinibom, en mesec po uvedbi zdravljenja in nato v približno 3-mesečnih presledkih med zdravljenjem (glejte poglavje 4.2 glede prilagoditve odmerka).

Pri bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so v posameznih primerih poročali o akutni hudi disfunkciji levega prekata zaradi miokarditisa. Po prekinitvi zdravljenja so bolniki povsem okrevali. Zdravniki naj bodo pozorni na možnost miokarditisa pri bolnikih, pri katerih se znaki ali simptomi težav s srcem pojavijo na novo oziroma se poslabšajo.

Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah s trametinibom, ki so ga uporabljali bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o zvišanju telesne temperature (glejte poglavje 4.8). Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature večji (glejte poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib). Pri bolnikih, ki prejema trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, zvišano telesno temperaturo lahko spremljajo huda okorelost, dehidracija in hipotenzija, kar v nekaterih primerih lahko povzroči akutno ledvično insuficienco.

Zdravljenje je treba prekiniti (in sicer trametinib, če ga bolnik uporablja v monoterapiji, oziroma trametinib in dabrafenib, če ju bolnik uporablja v kombinaciji), če ima bolnik telesno temperaturo $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 5.1). V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe. Ko se telesna temperatura normalizira, se lahko zdravljenje ponovno uvede. Če zvišano telesno temperaturo spremljajo drugi hudi znaki ali simptomi, se lahko, ko se telesna temperatura normalizira, zdravljenje ponovno uvede v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven in kot je klinično primerno (glejte poglavje 4.2).

Hipertenzija

V povezavi s trametinibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so bila opisana zvišanja krvnega tlaka tako pri bolnikih, ki so že prej imeli hipertenzijo, kot pri tistih, ki je prej niso imeli (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak je treba izmeriti izhodiščno in ga spremljati med zdravljenjem s trametinibom; hipertenzijo je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem, kot je ustrezno.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V preskušanju faze III se je IBP ali pnevmonitis med zdravljenjem s trametinibom v monoterapiji pojavil pri 2,4 % (5/211) bolnikov; vseh pet bolnikov je potrebovalo sprejem v bolnišnico. Mediani čas do prvega pojava IBP ali pnevmonitisa je bil 160 dni (razpon: od 60 do 172 dni). V študiji MEK115306 je med bolniki, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, do pnevmonitisa ali IBP prišlo pri < 1 % (2/209) bolnikov, v študiji MEK116513 pa pri 1 % (4/350) takih bolnikov (glejte poglavje 4.8).

V primeru suma na IBP ali pnevmonitis je treba zdravljenje s trametinibom prekiniti; to velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom trajno končati (glejte poglavje 4.2). Če bolnik uporablja trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je mogoče zdravljenje z dabrafenibom nadaljevati z nespremenjenim odmerkom.

Okvara vida

Med zdravljenjem s trametinibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, lahko pride do težav, povezanih z motnjami vida, vključno z odstopom mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) in zaporo mrežnične vene (RVO). V kliničnih preskušanjih s trametinibom so bili opisani simptomi, npr. zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida in druge spremembe vida (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, poročali tudi o uveitisu in iridociklitisu.

Uporaba trametiniba ni priporočljiva pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli RVO. Varnost trametiniba pri osebah s predispozicijskimi dejavniki za RVO, vključno z neurejenim glavkomom ali očesno hipertenzijo, neurejeno hipertenzijo, neurejeno sladkorno boleznijo ali z anamnezo sindromov hiperviskoznosti ali hiperkoagulabilnosti ni ugotovljena.

Če se bolniku kadar koli med zdravljenjem s trametinibom pojavijo novonastale motnje vida, na primer poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, je priporočljiva takojšnja oftalmološka ocena. Če je diagnosticiran RPED, je treba upoštevati shemo prilagoditve odmerka v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2), če pa je postavljena diagnoza uveitisa, glejte poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib. Pri bolnikih, pri katerih je diagnosticirana RVO, je treba zdravljenje s trametinibom trajno končati. Pri diagnozi RVO ali RPED odmerka dabrafeniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom. Pri diagnozi uveitisa odmerka trametiniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

Izpuščaj

V študijah s trametinibom v monoterapiji so izpuščaj opazili pri približno 60 % bolnikov, pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom pa pri približno 24 % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Večina teh primerov je bila 1. ali 2. stopnje in niso zahtevali prekinitve uporabe ali znižanja odmerka.

Rabdomioliza

Pri bolnikih, ki so prejeli trametinib bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o rabdomiolizi (glejte poglavje 4.8). V nekaterih primerih so bolniki lahko nadaljevali zdravljenje s trametinibom. V hujših primerih je bil potreben sprejem v bolnišnico oziroma začasna prekinitve ali dokončna ukinitve zdravljenja s trametinibom ali s kombinacijo trametiniba in dabrafeniba. V primeru znakov ali simptomov rabdomiolize je potrebno ustrezno klinično ovrednotenje in zdravljenje, kot je indicirano.

Odpoved ledvic

V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, ki so prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, ugotavljali primere odpovedi ledvic. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib (poglavje 4.4).

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o primerih pankreatitisa. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib (poglavje 4.4).

Jetni dogodki

V kliničnih preskušanjih s trametinibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o neželenih učinkih na jetrih (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki prejemajo trametinib bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, je prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja s trametinibom priporočljivo na štiri tedne spremljati delovanje jeter. Spremljanje delovanja jeter se lahko nadaljuje, kot je klinično indicirano.

Okvara jeter

Ker sta presnova v jetrih in izločanje v žolču glavni poti odstranjevanja trametiniba, je treba trametinib previdno uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Globoka venska tromboza/pljučna embolija

Pri bolnikih, ki jemljejo trametinib v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, lahko pride do pljučne embolije ali globoke venske tromboze. Če se pri bolniku pojavijo znaki pljučne embolije ali globoke venske tromboze, kot so zadihanost, bolečine v prsnem košu ali zatekanje rok ali nog, mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Če gre za življenjsko nevarno pljučno embolijo, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom.

Hude kožne neželene reakcije

Pri bolnikih so v času zdravljenja s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba poročali o pojavljanju primerov hudih kožnih neželenih reakcij (SCARs - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno neželjeno reakcijo, mora bolnik prekiniti zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, ki so prejeli trametinib v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o kolitisu in perforaciji prebavil, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri uporabi trametiniba v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom pri bolnikih z dejavniki tveganja za perforacijo prebavil, kot so divertikulitis v anamnezi, metastaze v prebavnem traktu ali sočasna uporaba zdravil z znanim tveganjem za perforacijo prebavil.

Sarkoidoza

Pri bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o primerih sarkoidoze, ki je večinoma zajemala kožo, pljuča, oči in bezgavke. V večini primerov se je zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom nadaljevalo. Ob diagnozi sarkoidoze je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju. Pomembno je, da se sarkoidoza ne interpretira kot napredovanje bolezni.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, opazili hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom je potrebna previdnost. Če je hemofagocitna limfohistiocitoza potrjena, je treba zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom prekiniti in uvesti zdravljenje HLH.

Sindrom tumorske lize

Z uporabo trametiniba v kombinaciji s dabrafenibom je bil povezan pojav sindroma tumorske lize, ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.8). Dejavniki tveganja za sindrom tumorske lize vključujejo veliko tumorsko breme, obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kisel urin. Bolnike z dejavniki tveganja za sindrom tumorske lize je treba skrbno spremljati in razmisliti o profilaktični hidraciji. Sindrom tumorske lize je treba zdraviti takoj, kot je klinično indicirano.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na trametinib

Presnova trametiniba poteka predvsem z deacetilacijo, ki jo katalizirajo hidrolitični encimi (npr. karboksilesteraze), zato ni verjetno, da bi na njegovo farmakokinetiko vplivala druga zdravila preko presnovnih interakcij (glejte poglavje 5.2). Interakcij zdravilo-zdravilo preko teh hidrolitičnih encimov ni mogoče izključiti in lahko vplivajo na izpostavljenost trametinibu.

Trametinib je *in vitro* substrat prenašalca iz celic P-gp. Ni mogoče izključiti možnosti, da bi močno zaviranje prenašalca P-gp v jetrih povzročilo zvišanje koncentracije trametiniba, zato je priporočena previdnost pri sočasnem odmerjanju trametiniba in zdravil, ki so močni zaviralci P-gp (na primer verapamila, ciklosporina, ritonavirja, kinidina, itakonazola).

Vpliv trametiniba na druga zdravila

Glede na podatke *in vitro* in *in vivo* ni verjetno, da bi trametinib pomembno vplival na farmakokinetiko drugih zdravil preko interakcij z encimi CYP ali prenašalci (glejte poglavje 5.2). Trametinib lahko povzroči prehodno zavrtje substratov BCRP (npr. pitavastatina) v črevesu; to je mogoče omejiti na najmanjšo mero tako, da se ta zdravila in trametinib uporablja z medsebojnim zamikom (zamik 2 ur).

Glede na podatke iz klinične študije ni pričakovati zmanjšane učinkovitosti hormonskih kontraceptivov pri sočasnem odmerjanju s trametinibom v monoterapiji (glejte poglavje 5.2).

Kombinacija z dabrafenibom

Za interakcije pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom glejte poglavji 4.4 in 4.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

Vpliv hrane na trametinib

Bolniki morajo trametinib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, vzeti vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po obroku, ker hrana vpliva na absorpcijo trametiniba (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da morajo med zdravljenjem in še 16 tednov po prenehanju zdravljenja s trametinibom uporabljati učinkovite kontracepcijske metode.

Uporaba skupaj z dabrafenibom lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov, zato je v času uporabe trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom treba uporabljati drug način kontracepcije, na

primer pregradne metode. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij trametiniba. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Trametiniba se ne sme dajati nosečnicam. Če je trametinib uporabljen med nosečnostjo, ali če bolnica med zdravljenjem s trametinibom zanosi, jo je treba sezniniti z možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se trametinib izloča v materino mleko. Pri človeku se v materino mleko izločajo številna zdravila, zato tveganja za dojenega dojenčka ni mogoče izključiti. Doječe matere ne smejo dobivati trametiniba. Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prenehanje zdravljenja s trametinibom, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov pri ljudeh za zdravljenje s trametinibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, ni. Pri živalih niso izvedli študij plodnosti, opazili pa so neželene učinke na reproduktivne organe samic (glejte poglavje 5.3). Trametinib pri človeku lahko poslabša plodnost.

Moški, ki jemljejo trametinib v kombinaciji z dabrafenibom

Pri živalih, ki so jim dajali dabrafenib, so opazili vpliv na spermatogenezo. Moške bolnike, ki jemljejo trametinib v kombinaciji z dabrafenibom, je treba sezniniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Trametinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov zdravila. Bolnike je treba sezniniti z možnostjo za utrujenost, omotico in težave z očmi, ki lahko vplivajo na takšne dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost trametiniba v monoterapiji so ocenili v skupini bolnikov za vrednotenje varnosti zdravila pri 329 bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600, zdravljenih z 2 mg trametiniba enkrat na dan v študijah MEK114267, MEK113583 in MEK111054. Od teh bolnikov jih je bilo 211 zdravljenih s trametinibom zaradi melanoma z mutacijo BRAF V600 v randomizirani odprti študiji faze III z oznako MEK114267 (METRIC) (glejte poglavje 5.1). Med najpogostejšimi neželenimi učinki (s pogostnostjo $\geq 20\%$) trametiniba so bili izpuščaji, driska, utrujenost, periferni edemi, navzea in akneiformni dermatitis.

Varnost uporabe trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom so ocenjevali v skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri 1076 bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600, z melanomom stadija III z mutacijo BRAF V600 po totalni resekciji (adjuvantno zdravljenje) ali z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo BRAF V600, ki so prejeli trametinib 2 mg enkrat na dan in dabrafenib 150 mg dvakrat na dan. Od teh bolnikov jih je bilo 559 zdravljenih s kombinacijo zaradi melanoma z mutacijo BRAF V600 v dveh randomiziranih študijah faze III z oznakama MEK115306 (COMBI-d) in MEK116513 (COMBI-v), 435 je bilo zdravljenih s kombinacijo v okviru adjuvantnega zdravljenja zaradi melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600 po

totalni resekciji v randomizirani študiji faze III z oznako BRF115532 (COMBI-AD), 82 bolnikov pa je bilo zdravljenih s kombinacijo zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka z mutacijo BRAF V600 v nerandomizirani študiji faze II z več kohortami z oznako BRF113928 (glejte poglavje 5.1).

Najpogostejši neželeni učinki zdravljenja (s pogostnostjo $\geq 20\%$) s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom so bili: zvišana telesna temperatura, utrujenost, navzea, mrzlica, glavobol, diareja, bruhanje, artralgijska in izpuščaji.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani s trametinibom, ki so se pokazali v kliničnih študijah in pri spremljanju v obdobju trženja, so prikazani v preglednicah v nadaljevanju, in sicer za monoterapijo s trametinibom (preglednica 4) in za trametinib v kombinaciji z dabrafenibom (preglednica 5).

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih MedDRA.

Za razvrstitev pogostnosti je uporabljen naslednji dogovor:

Zelo pogosti $\geq 1/10$

Pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Redki $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$

Zelo redki $< 1/10\,000$

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Kategorije so določene glede na absolutne pogostnosti v podatkih kliničnih preskušanj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 Neželeni učinki pri monoterapiji s trametinibom

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Pogosti	folikulitis
		paronihija
		celulitis
		pustulozen izpuščaj
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	anemija
Bolezni imunskega sistema	Pogosti	preobčutljivost ^a
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	dehidracija
Bolezni živčevja	Pogosti	periferna nevropatija (vključno s senzorično in motorično nevropatijo)
Očesne bolezni	Pogosti	zamegljen vid
		periorbitalni edem
		okvara vida
	Občasni	horioretinopatija
		papiledem
		odstop mrežnice
Srčne bolezni	Pogosti	zapore mrežnične vene
		disfunkcija levega prekata
		zmanjšanje iztisnega deleža
	Občasni	bradikardija
		srčno popuščanje
	Neznana pogostnost	atrioventrikularni blok ^b

Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipertenzija
	Pogosti	krvavitev ^c
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	limfedem
	Pogosti	kašelj
		dispneja
		pnevmonitis
Bolezni prebavil	Občasni	intersticijska bolezen pljuč
	Zelo pogosti	driska
		navzea
		bruhanje
		zaprtost
		bolečine v trebuhu
		suha usta
	Pogosti	stomatitis
Občasni	perforacija prebavil	
	kolitis	
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	izpuščaj
		akneiformni dermatitis
		suha koža
		srbenje
		alopecija
	Pogosti	eritem
		sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije
		fisure na koži
		razpokana koža
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	rabdomioliza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	utrujenost
		periferni edemi
		zvišana telesna temperatura
	Pogosti	edem obraza
		vnetje sluznice
Preiskave	Pogosti	astenija
		zvišana aspartat-aminotransferaza
		zvišana alanin-aminotransferaza
		zvišana alkalna fosfataza v krvi
		zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi
^a Pokaže se lahko s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, izpuščaj, zvišane vrednosti jetrnih transaminaz in motnje vida.		
^b Vključno s popolnim atrioventrikularnim blokom.		
^c Učinki med drugim vključujejo: epistakso, hematohezijo, krvavitev iz dlesni, hematurijo ter krvavitve iz danke, hemoroidov, krvavitve v želodcu, iz nožnice, v veznici, intrakranialne krvavitve in krvavitve po posegih.		

Preglednica 5 Neželeni učinki pri zdravljenju s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	nazofaringitis
	Pogosti	okužba sečil
		celulitis
		folikulitis
		paronihija
		pustulozen izpuščaj
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	ploščatocelični karcinom kože ^a
		papilom ^b
		seboroična keratoza
	Občasni	nov primarni melanom ^c
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	akrohordon (pecljati fibrom)
		nevtropenija
		anemija
		trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	levkopenija
		preobčutljivost ^d
	Redki	sarkoidoza
	Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti
Pogosti		zmanjšan apetit
		dehidracija
		hiponatriemija
		hipofosfatemija
Neznana pogostnost		hiperglikemija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	sindrom tumorske lize
	Pogosti	glavobol
		omotica
Očesne bolezni	Pogosti	periferna nevropatija (vključno s senzorično in motorično nevropatijo)
		zamegljen vid
		okvara vida
	Občasni	uveitis
		horioretinopatija
		odstop mrežnice
Srčne bolezni	periorbitalni edem	
	Pogosti	zmanjšanje iztisnega deleža
	Občasni	atrioventrikularni blok ^e
Žilne bolezni	Zelo pogosti	bradikardija
		miokarditis
	Pogosti	hipertenzija
		Krvavitev ^f
	Pogosti	hipotenzija
		limfedem

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	kašelj
	Pogosti	dispneja
	Občasni	pnevmonitis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bolečine v trebuhu ^g
		zaprtost
		diareja
		navzea
		bruhanje
	Pogosti	suha usta
		stomatitis
	Občasni	pankreatitis
Bolezni kože in podkožja		kolitis
	Redki	perforacija prebavil
	Zelo pogosti	suha koža
		srbenje
		izpuščaj
		eritem ^h
	Pogosti	akneiformni dermatitis
		aktinična keratoza
		nočno znojenje
		hiperkeratoza
		alopecija
		sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije
		kožne spremembe
		čezmerno znojenje
		panikulitis
		fisure na koži
		fotosenzitivnost
	Občasni	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza
	Neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom
		reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom)
		generaliziran ekfoliativni dermatitis
		kožne reakcije, povezane s tetoviranjem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija
		mialgija
		bolečine v okončini
		mišični krči ⁱ
Bolezni sečil	Občasni	odpoved ledvic
		nefritis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	utrujenost
		mrzlica
		astenija
		periferni edemi
		zvišana telesna temperatura
		gripi podobna bolezen
	Pogosti	vnetje sluznice
		edem obraza
Preiskave	Zelo pogosti	zvišana vrednost alanin aminotransferaze
		zvišana vrednost aspartat aminotransferaze
	Pogosti	zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi
		zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze
		zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi

Varnostni profil MEK116513 je na splošno podoben varnostnemu profilu MEK115306 z naslednjimi izjemami: 1) Naslednji neželeni učinki imajo višjo kategorijo pogostnosti v primerjavi z MEK115306: mišični krči (zelo pogosti); odpoved ledvic in limfedem (pogosti); akutna odpoved ledvic (občasni); 2) Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri MEK116513, ne pa tudi pri MEK115306: srčno popuščanje, disfunkcija levega prekata, intersticijska bolezen pljuč (občasni); 3) Naslednji neželeni učinek se je pojavil pri MEK116513 in BRF115532, ne pa tudi pri MEK115306 in BRF113928: rabdomioliza (občasni).

^a ploščatocelični karcinom kože: ploščatocelični karcinom, ploščatocelični karcinom kože, ploščatocelični karcinom *in situ* (Bowenova bolezen) in keratoakantom

^b papilom, kožni papilom

^c maligni melanom, metastatski maligni melanom in površinsko rastoči melanom v stadiju III

^d vključuje preobčutljivost na zdravila

^e Vključno s popolnim atrioventrikularnim blokom

^f krvavitev iz različnih organov, vključno z intrakranialno krvavitvijo in krvavitvijo, ki se konča s smrtjo

^g bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha

^h eritem, generaliziran eritem

ⁱ mišični krči, mišičnoskeletna okorelost

Opis izbranih neželenih učinkov

Novi malignomi

Pri uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom lahko pride do razvoja novih malignomov, tako kožnih kot nekožnih. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

Krvavitve

Pri bolnikih, ki so jemali trametinib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, je prihajalo do krvavitev, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli. Večina krvavitev je bila blagih. V skupini za vrednotenje varnosti zdravila, zdravljeni s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom je do intrakranialne krvavitve, ki je povzročila smrt, prišlo pri manj kot 1 % (8/1076) bolnikov. Mediana časa do pojava prve krvavitve pri zdravljenju s kombinacijo trametiniba in dabrafeniba je bila 94 dni v študijah melanoma faze III in 75 dni v študiji nedrobnoceličnega pljučnega raka pri bolnikih, ki so že prej prejeli zdravila za zdravljenje raka.

Tveganje za krvavitve se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Poročali so, da trametinib zmanjša LVEF pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom. V kliničnih preskušanjih je bila mediana časa do prvega pojava disfunkcije levega prekata, srčnega popuščanja in zmanjšanja LVEF od 2 do 5 mesecev. V skupini za vrednotenje varnosti zdravila, zdravljeni s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom so o zmanjšanju iztisnega deleža levega prekata poročali pri 6 % (65/1076) bolnikov, pri čemer je bila večina teh bolnikov brez simptomov, navedene motnje pa so bile reverzibilne. Bolniki, pri katerih je bila vrednost iztisnega deleža levega prekata nižja od spodnje meje normalnih vrednosti v posamezni ustanovi, niso biti vključeni v klinične študije s trametinibom. Trametinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami, ki bi lahko poslabšale delovanje levega prekata (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah s trametinibom, ki so ga uporabljali bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o zvišanju telesne temperature. Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature večji. Glejte poglavji 4.4 in 4.8 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

Jetrne dogodki

V kliničnih preskušanjih s trametinibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o neželenih učinkih na jetrih. Med neželenimi učinki na jetrih sta bila najpogostejša zvišanje vrednosti ALT in AST, pri čemer je bila večina zvišanj 1. ali 2. stopnje. Pri uporabi trametiniba v monoterapiji je do več kot 90 % teh jetrnih dogodkov prišlo v prvih 6 mesecih zdravljenja. Jetrne dogodke so v kliničnih študijah odkrivali s pregledi na vsake štiri tedne. Bolnikom, ki prejemajo trametinib v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom, je 6 mesecev priporočljivo spremljati delovanje jeter na štiri tedne, kasneje pa se delovanje jeter lahko spremlja v skladu s kliničnimi indikacijami (glejte poglavje 4.4).

Hipertenzija

V povezavi s trametinibom pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji z dabrafenibom so bila opisana zvišanja krvnega tlaka tako pri bolnikih, ki so že prej imeli hipertenzijo, kot pri tistih, ki je prej niso imeli. Krvni tlak je treba izmeriti izhodiščno in ga spremljati med zdravljenjem; hipertenzijo je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem, kot je ustrezno (glejte poglavje 4.4).

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

Pri bolnikih zdravljenih s trametinibom ali kombinacijo z dabrafenibom se lahko pojavi IBP ali pnevmonitis. V primeru suma na IBP ali pnevmonitis je treba zdravljenje s trametinibom prekiniti; to velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom trajno končati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvara vida

Med zdravljenjem s trametinibom so opažali motnje, povezane z motnjami vida, vključno z odstopom mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) in zaporo mrežnične vene (RVO). V kliničnih preskušanjih s trametinibom so bili opisani simptomi, npr. zamegljen vid, zmanjšanje ostrine vida in druge motnje vida (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Izpuščaj

Izpuščaj so opažali pri približno 60 % bolnikov, zdravljenih z monoterapijo, in pri približno 24 % bolnikov v študijah s kombiniranim zdravljenjem s trametinibom in dabrafenibom v skupini za

vrednotenje varnosti zdravila. Večina teh primerov je bila 1. ali 2. stopnje in niso zahtevali prekinitve uporabe ali znižanja odmerka (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Rabdomioliza

Pri bolnikih, ki so prejeli trametinib samostojno ali v kombinaciji z dabrafenibom, je bila opisana rabdomioliza. V primeru znakov ali simptomov rabdomiolize je potrebno ustrezno klinično ovrednotenje in zdravljenje, kot je indicirano (glejte poglavje 4.4).

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o primerih pankreatitisa. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

Odpoved ledvic

Pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o odpovedi ledvic. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

V študiji trametiniba faze III pri bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom (n = 211) je bilo 49 bolnikov (23 %) starih ≥ 65 let, 9 bolnikov (4 %) pa ≥ 75 let. Delež bolnikov, ki so se jim pojavili neželeni učinki (NU) ali resni neželeni učinki (RNU), je bil pri preiskovancih v starosti < 65 let in ≥ 65 let podoben. Bolniki, stari ≥ 65 let, so imeli večjo verjetnost NU, ki so povzročili trajno prenehanje uporabe zdravila, znižanje odmerka ali prekinitve odmerjanja, kot bolniki, stari < 65 let.

V skupini za vrednotenje varnosti zdravila, zdravljeni s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, (n = 1076) je bilo 265 bolnikov (25 %) starih najmanj 65 let; 62 bolnikov (6 %) pa je bilo starih najmanj 75 let. Deleži bolnikov z neželenimi učinki so bili v vseh študijah pri tistih, ki so bili stari manj kot 65 let, približno enaki kot pri tistih, ki so bili stari najmanj 65 let. Pri bolnikih, ki so bili stari najmanj 65 let, je obstajala nekoliko večja verjetnost za resne neželene učinke in tiste neželene učinke, zaradi katerih so jim morali dokončno ukiniti zdravljenje, znižati odmerjanje ali začasno prekiniti zdravljenje v primerjavi s tistimi, ki so imeli manj kot 65 let.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba trametinib uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba trametinib uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2 in 4.4).

Trametinib v kombinaciji z dabrafenibom pri bolnikih z metastazami v možganih

Varnost in učinkovitost kombinacije trametiniba in dabrafeniba so ocenili v odprti študiji faze II z več kohortami pri bolnikih z melanomom z mutacijo BRAF V600, ki je metastaziral v možgane. Varnostni profil, ki je bil opažen pri teh bolnikih, je skladen s celostnim varnostnim profilom kombinacije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih s trametinibom v monoterapiji je bil opisan en primer naključnega prevelikega odmerjanja z enkratnim odmerkom 4 mg. Po tem primeru prevelikega odmerjanja niso zabeležili neželenih učinkov. V kliničnih študijah s kombinacijo trametiniba in dabrafeniba so o prevelikem odmerjanju trametiniba (4 mg) poročali pri 11 bolnikih, pri katerih niso poročali o resnih neželenih dogodkih. Za preveliko odmerjanje ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti podporno in ga ustrezno spremljati, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, zaviralci mitogen-aktivirane protein kinaze, oznaka ATC: L01EE01

Mehanizem delovanja

Trametinib je reverzibilen, visoko selektiven, alosterični zaviralec aktivacije in kinazne aktivnosti MEK1 in MEK2 (MEK – mitogeno aktivirana, z zunajceličnim signalom aktivirana kinaza). Beljakovine MEK so del poti ERK (ERK – z zunajceličnim signalom povezana kinaza). Pri melanomu in drugih vrstah raka to pot pogosto aktivirajo mutirane oblike BRAF, ki aktivira MEK. Trametinib zavre aktivacijo MEK z BRAF in zavre kinazno aktivnost MEK. Trametinib zavre rast melanomskih celičnih linij z mutacijo BRAF V600 in učinkuje protitumorsko v živalskih modelih melanoma z mutacijo BRAF V600.

Kombinacija z dabrafenibom

Dabrafenib je zaviralec RAF-kinaz. Onkogene mutacije BRAF povzročijo konstitutivno aktiviranje poti RAS/RAF/MEK/ERK. Trametinib in dabrafenib torej zavirata dve kinazi, MEK in RAF, ki sta del te poti, tako da je s kombinacijo mogoče doseči sočasno dvojno zaviranje te poti. Kombinacija trametiniba in dabrafeniba je pokazala protitumorsko aktivnost pri melanomskih celičnih linijah z mutacijo BRAF V600 *in vitro*, *in vivo* pa zakasni nastanek rezistence pri heterolognih melanomskih presadkih z mutacijo BRAF V600.

Določanje mutacije BRAF

Pred uporabo trametiniba ali kombinacije z dabrafenibom je treba z validirano preiskavo potrditi, da ima bolnik tumor s pozitivno mutacijo BRAF V600.

V kliničnih preskušanjih so centralno testiranje mutacije BRAF V600 opravili s testom za mutacijo BRAF na najnovejšem vzorcu tumorja, ki je bil na voljo. Primarni tumor ali tumor z metastatskega mesta so testirali z validiranim testom verižne reakcije s polimerazo (PCR), ki ga je razvila družba Response Genetics Inc. Test je bil pripravljen specifično za razlikovanje med mutacijama V600E in V600K. Za sodelovanje v študiji so bili primerni le bolniki, ki so imeli tumorje s pozitivno mutacijo BRAF V600E ali V600K.

Vzorci vseh bolnikov so nato ponovno testirali z validiranim testom bioMerieux (bMx) ThxID BRAF, ki ima oznako CE. Test bMx ThxID BRAF je alelsko specifična PCR, opravljena na DNA, pridobljeni iz tumorskega tkiva FFPE. Test je bil zasnovan za odkrivanje mutacij BRAF V600E in V600K z veliko senzitivnostjo (navzdol do 5 % sekvence V600E in V600K v ozadju sekvence divjega tipa ob uporabi DNA, pridobljene iz tkiva FFPE). Predklinična in klinična preskušanja z retrospektivnimi analizami obojestranskega sekvenciranja po Sangerju so pokazala, da ta test odkrije tudi manj pogosto mutacijo BRAF V600D in mutacijo V600E/K601E z manjšo senzitivnostjo. Na vzorcih predkliničnih in kliničnih preskušanj (n = 876), ki so imeli s testom ThxID določeno mutacijo BRAF in so bili nato sekvencirani z referenčno metodo, je bila specifičnost testa 94 %.

Farmakodinamični učinki

Trametinib je suprimiral raven fosforilirane ERK v tumorskih celičnih linijah melanoma z mutacijo BRAF in v modelih ksenotransplantata melanoma.

Pri bolnikih z melanomom s pozitivno mutacijo BRAF in NRAS je trametinib povzročil od odmerka odvisne spremembe tumorskih bioloških označevalcev, vključno z zavrtjem fosforilirane ERK, zavrtjem Ki67 (označevalec celične proliferacije) in zvišanjem p27 (označevalec apoptoze). Povprečna koncentracija trametiniba, opažena po uporabi ponavljajočih se odmerkov 2 mg enkrat na dan, v 24-urnem odmernem intervalu presega predklinično ciljno koncentracijo in tako doseže dolgotrajno zavrtje poti MEK.

Klinična učinkovitost in varnost

Inoperabilni ali metastatski melanom

V kliničnih preskušanjih so preučevali le bolnike s kožnim melanomom. Učinkovitosti pri bolnikih z očesnim ali sluzničnim melanomom niso ocenili.

- Trametinib v kombinaciji z dabrafenibom

Bolniki, ki prej še niso bili zdravljeni

Učinkovitost in varnost priporočenega odmerka trametiniba (2 mg enkrat na dan) v kombinaciji z dabrafenibom (150 mg dvakrat na dan) za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 so proučevali v dveh študijah faze III in eni potrditveni študiji faze I/II.

Študija MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 je bila randomizirana, dvojno slepa študija faze III, v kateri so primerjali uporabo kombinacije dabrafeniba in trametiniba z uporabo dabrafeniba in placeba pri prvem zdravljenju bolnikov z inoperabilnim (stadij IIIC) ali metastatskim (stadij IV) kožnim melanomom s pozitivnim statusom mutacije BRAF V600E/K. Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival), ključni sekundarni cilj opazovanja pa je bilo celokupno preživetje (OS - overall survival). Preiskovanci so bili stratificirani glede na koncentracijo laktat dehidrogenaze (LDH), in sicer na tiste z vrednostjo nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) in tiste z vrednostjo $\leq$ ZMN, ter glede na vrsto mutacije BRAF (V600E oziroma V600K).

Skupno so randomizirali 423 preiskovancev v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi kombinacijo (N = 211) ali samo dabrafenib (N = 212). Preiskovanci so bili večinoma belci (> 99 %) in moškega spola (53 %), mediana starost pa je bila 56 let (28 % jih je bilo starih najmanj 65 let). Pri večini

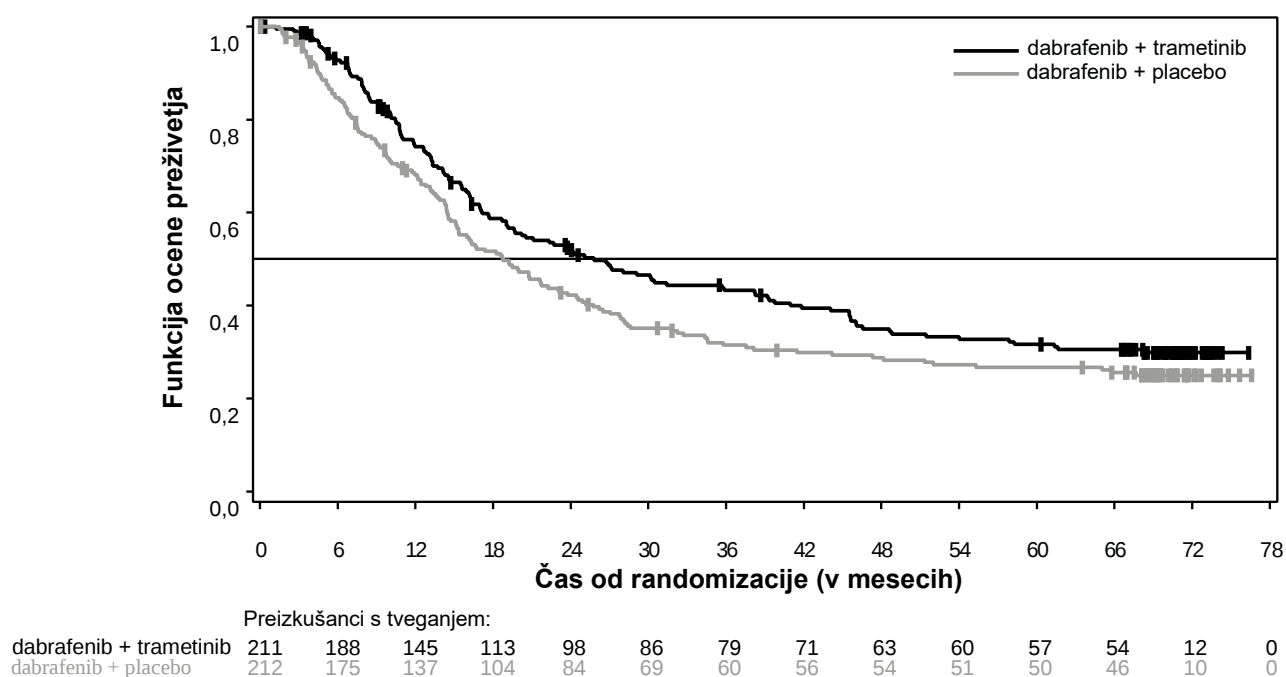
preiskovancev je bil stadij bolezni IVM1c (67 %). Večina preiskovancev je imela ob izhodišču vrednost LDH $\leq$ ZMN (65 %), stanje zmogljivosti 0 po lestvici ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (72 %) in zasevke v visceralnih organih (73 %). Večina bolnikov je imela mutacijo BRAF V600E (85 %). Bolniki z metastazami v možganih niso bili vključeni v študijo.

Mediana celokupnega preživetja (OS) in ocene 1-letnega, 2-letnega, 3-letnega, 4-letnega ter 5-letnega preživetja so predstavljene v preglednici 6. Glede na analizo OS po 5 letih je bila mediana OS v skupini s kombinacijo približno 7 mesecev daljša kot pri monoterapiji z dabrafenibom (25,8 meseca v primerjavi z 18,7 meseca), pri čemer je bil delež 5-letnega preživetja 32-odstoten pri kombinaciji ter 27-odstoten pri monoterapiji z dabrafenibom (preglednica 6, slika 1). Videti je, da pride do stabilizacije Kaplan-Meierjeve krivulje za OS pri 3 do 5 letih (glejte sliko 1). Pri bolnikih, ki so imeli normalno raven laktat dehidrogenaze ob izhodišču, je bil delež 5-letnega celokupnega preživetja 40-odstoten (95-% IZ: 31,2; 48,4) v skupini s kombinacijo in 33-odstoten (95-% IZ: 25,0; 41,0) pri monoterapiji z dabrafenibom, pri bolnikih s povišano ravno laktat dehidrogenaze ob izhodišču pa 16-odstoten (95-% IZ: 8,4; 26,0) pri kombinaciji in 14-odstoten (95-% IZ: 6,8; 23,1) pri monoterapiji z dabrafenibom.

Preglednica 6 Rezultati za celokupno preživetje v študiji MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza OS (konec zbiranja podatkov: 12-jan-2015)		Analiza 5-letnega OS (konec zbiranja podatkov: 10-dec-2018)	
	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)
Število bolnikov				
umrli (dogodek), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Ocene OS (v mesecih)				
mediana (95-% IZ)	25,1 (19,2; ND)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-vrednost	0,011		NA	
Ocena celokupnega preživetja, % (95-% IZ)	dabrafenib + trametinib (n = 211)		dabrafenib + placebo (n = 212)	
Po 1 letu	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Po 2 letih	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Po 3 letih	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Po 4 letih	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Po 5 letih	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
ND = ni doseženo. NA = ni relevantno				

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji MEK115306 (populacija z namenom zdravljenja - ITT)



Izboljšanje pri primarnem cilju opazovanja, preživetju brez napredovanja bolezni, se je vzdrževalo v 5-letnem obdobju v skupini s kombinacijo v primerjavi z monoterapijo z dabrafenibom. V skupini s kombinacijo so v primerjavi z monoterapijo z dabrafenibom opazili tudi izboljšanje stopnje celokupnega odziva (ORR - overall response rate) in daljše trajanje odziva (DoR - duration of response) (preglednica 7).

Preglednica 7 Rezultati učinkovitosti v študiji MEK115306 (COMBI-d)

	Primarna analiza (konec zbiranja podatkov: 26-avg-2013)		Posodobljena analiza (konec zbiranja podatkov: 12-jan-2015)		Analiza po 5 letih (konec zbiranja podatkov: 10-dec-2018)	
Cilj opazovanja	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)
PFS^a						
napredovanje bolezni ali smrt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
mediani čas PFS (mesece) (95-odstotni IZ)	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)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
vrednost P	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95-odstotni IZ)	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)
razlika ORR (95-odstotni IZ)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
vrednost P	0,0015		0,0014 ^f		NA	
mediana vrednost DoR^c (mesece) (95-odstotni IZ)	9,2 ^d (7,4; ND)	10,2 ^d (7,5; ND)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (angl. Progression Free Survival) (po oceni raziskovalca) b – ORR: stopnja celokupnega odziva (angl. Overall Response Rate) = popolni odziv + delni odziv c – DoR : trajanje odziva (angl. duration of response) d – v času poročanja je večina (≥ 59 %) odzivov po oceni raziskovalca še trajala e – razlika v stopnji celokupnega odziva (ORR) je izračunana iz nezaokroženih vrednosti posameznih ORR f – posodobljena analiza ni bila vnaprej načrtovana, vrednost p pa se ni prilagodila za večkratno testiranje. ND = ni doseženo NA = ni relevantno						

Študija MEK116513 (COMBI-v):

Študija MEK116513 je bila randomizirana, odprta študija faze III z dvema skupinama, v kateri so primerjali uporabo kombinacije dabrafeniba in trametiniba z uporabo vemurafeniba v monoterapiji pri zdravljenju inoperabilnega ali metastatskega melanoma z mutacijo BRAF V600. Primarni cilj opazovanja v študiji je bila stopnja celokupnega preživetja (OS), ključni sekundarni cilj opazovanja pa je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Preiskovanci so bili stratificirani glede na koncentracijo laktat dehidrogenaze (LDH), in sicer na tiste z vrednostjo nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) in tiste z vrednostjo ≤ ZMN ter glede na vrsto mutacije BRAF (V600E oziroma V600K).

Skupno so randomizirali 704 preiskovance v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi kombinacijo ali pa vemurafenib. Preiskovanci so bili večinoma belci (> 96 %) in moškega spola (55 %), njihova mediana starost pa je bila 55 let (24 % jih je bilo starih najmanj 65 let). Pri večini preiskovancev je bil stadij bolezni IV M1c (skupno pri 61 %). Večina preiskovancev je imela ob izhodišču vrednost LDH ≤ ZMN (67 %), stanje zmogljivosti 0 po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (70 %) in zasevke v visceralnih organih (78 %). Skupno 54 % bolnikov je imelo ob izhodišču melanom na manj kot 3 mestih. Večina bolnikov je imela melanom z mutacijo BRAF V600E (89 %). Bolniki z metastazami v možganih niso bili vključeni v študijo.

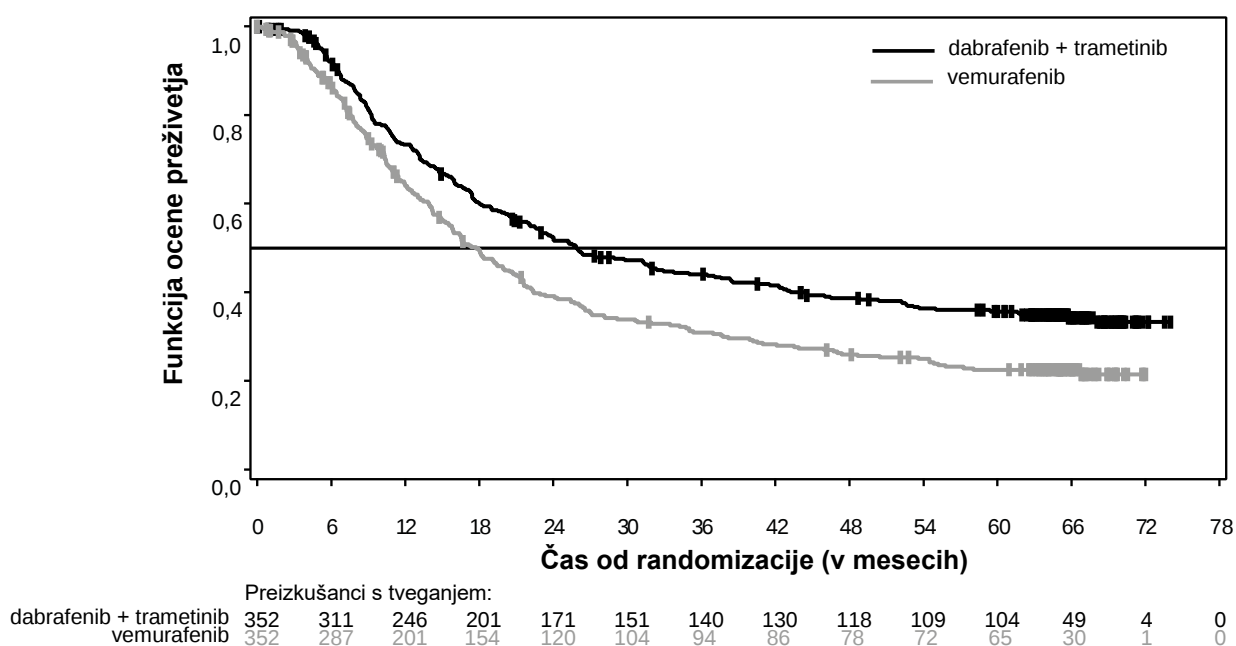
Mediana celokupnega preživetja (OS) in ocene 1-letnega, 2-letnega, 3-letnega, 4-letnega ter 5-letnega preživetja so predstavljene v preglednici 8. Glede na analizo OS po 5 letih je bila mediana OS v

skupini s kombinacijo približno 8 mesecev daljša kot pri monoterapiji z vemurafenibom (26,0 meseca v primerjavi s 17,8 meseca), pri čemer je bil delež 5-letnega preživetja 36-odstoten pri kombinaciji ter 23-odstoten pri monoterapiji z vemurafenibom (preglednica 8, slika 2). Videti je, da pride do stabilizacije Kaplan-Meierjeve krivulje za OS pri 3 do 5 letih (glejte sliko 2). Pri bolnikih, ki so imeli normalno raven laktat dehidrogenaze ob izhodišču, je bil delež 5-letnega celokupnega preživetja 46-odstoten (95-% IZ: 38,8; 52,0) v skupini s kombinacijo in 28-odstoten (95-% IZ: 22,5; 34,6) pri monoterapiji z vemurafenibom, pri bolnikih s povišano ravno laktat dehidrogenaze ob izhodišču pa 16-odstoten (95-% IZ: 9,3; 23,3) pri kombinaciji in 10-odstoten (95-% IZ: 5,1; 17,4) pri monoterapiji z vemurafenibom.

Preglednica 8 Rezultati za celokupno preživetje v študiji MEK116513 (COMBI-v)

	Analiza OS (konec zbiranja podatkov: 13-mar-2015)		Analiza 5-letnega OS (konec zbiranja podatkov: 8-okt-2018)	
	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)
Število bolnikov				
Umrli (dogodek), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Ocene OS (v mesecih)				
Mediana (95-% IZ)	25,6 (22,6; ND)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Prilagojeno razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-vrednost	< 0,001		NA	
Ocena celokupnega preživetja, % (95-% IZ)				
	dabrafenib + trametinib (n = 352)		vemurafenib (n = 352)	
Po 1 letu	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Po 2 letih	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Po 3 letih	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Po 4 letih	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Po 5 letih	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
ND = ni doseženo, NA = ni relevantno				

Slika 2 Kaplan-Meierjevi krivulji: dopolnjena analiza celokupnega preživetja v študiji MEK116513



Izboljšanje pri sekundarnem cilju opazovanja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) se je vzdrževalo v 5-letnem obdobju v skupini s kombinacijo v primerjavi z monoterapijo z vemurafenibom. V skupini s kombinacijo so v primerjavi z monoterapijo z vemurafenibom opazili tudi izboljšanje stopnje celokupnega odziva (ORR) in daljše trajanje odziva (DoR) (preglednica 9).

Preglednica 9 Rezultati učinkovitosti v študiji MEK116513 (COMBI-v)

	Primarna analiza (konec zbiranja podatkov: 17-apr-2014)		Analiza po 5 letih (konec zbiranja podatkov: 8-okt-2018)	
Cilj opazovanja	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)
PFS ^a				
napredovanje bolezni ali smrt, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
mediani čas PFS (mesece) (95-odstotni IZ)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
vrednost P	< 0,001		NA	
ORR ^b % (95-odstotni IZ)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
razlika ORR (95-odstotni IZ)	13 (5,7; 20,2)		NA	
vrednost P	0,0005		NA	
mediana vrednost DoR ^c (mesece) (95-odstotni IZ)	13,8 ^d (11,0; ND)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

a – preživetje brez napredovanja (kot ga oceni raziskovalec)
b – celokupni odziv = popoln odziv + delni odziv
c – trajanje odziva
d – v času poročanja je večina odzivov (59 % pri dabrafenibu + trametinibu in 42 % pri vemurafenibu), kot jih je ocenil raziskovalec, še trajala
ND = ni doseženo
NA = ni relevantno

Predhodno zdravljenje z zaviralcem BRAF

O uporabi trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF, je na voljo malo podatkov.

Del B študije BRF113220 je vključeval kohorto s 26 bolniki, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF. Uporaba kombinacije trametiniba 2 mg enkrat na dan in dabrafeniba 150 mg dvakrat na dan je izkazala določeno omejeno klinično aktivnost pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF (glejte poglavje 4.4). Stopnja potrjenega odziva po oceni raziskovalcev je bila 15 % (95-odstotni IZ: 4,4; 34,9), mediano trajanje preživetja brez napredovanja bolezni pa je bilo 3,6 meseca (95-odstotni IZ: 1,9; 5,2). Podobne rezultate so opazili pri 45 bolnikih, ki so v tej študiji v delu C prešli z jemanja dabrafeniba v monoterapiji na uporabo kombinacije trametiniba 2 mg enkrat na dan in dabrafeniba 150 mg dvakrat na dan. Med temi bolniki so opazili 13-odstotno (95-odstotni IZ: 5,0; 27,0) stopnjo potrjenega odziva z medianim trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni 3,6 meseca (95-odstotni IZ: 2; 4).

Bolniki z metastazami v možganih

Učinkovitost in varnost trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom pri bolnikih z melanomom s pozitivno mutacijo BRAF, ki je metastaziral v možgane, so proučevali v nerandomizirani, odprti, multicentrični študiji faze II (študiji COMBI-MB). Skupno 125 bolnikov so vključili v štiri kohorte:

- Kohorta A: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600E z asimptomatskimi metastazami v možganih brez predhodnega lokalnega zdravljenja metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG.

- Kohorta B: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600E z asimptomatskimi metastazami v možganih s predhodnim lokalnim zdravljenjem metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG.
- Kohorta C: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600D/K/R z asimptomatskimi metastazami v možganih, z ali brez predhodnega lokalnega zdravljenja metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG.
- Kohorta D: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600D/E/K/R s simptomatskimi metastazami v možganih, z ali brez predhodnega lokalnega zdravljenja metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 ali 2 po lestvici ECOG.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bil intrakranialni odziv v kohorti A, ki je bil definiran kot odstotek bolnikov s potrjenim intrakranialnim odzivom po oceni raziskovalcev glede na verzijo 1.1 modificiranih kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST-Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Intrakranialni odziv v kohortah B, C in D po oceni raziskovalcev, je bil sekundarni cilj opazovanja študije. Zaradi majhne velikosti vzorca, ki se kaže v širokem 95 % intervalu zaupanja, je treba rezultate iz kohort B, C in D interpretirati s previdnostjo. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 10.

Preglednica 10 Podatki o učinkovitosti v študiji COMBI-MB po oceni raziskovalcev

	vsi zdravljeni bolniki			
cilji opazovanja/ ocena	kohorta A N = 76	kohorta B N = 16	kohorta C N = 16	kohorta D N = 17
delež intrakranialnega odziva, % (95 % IZ)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
trajanje intrakranialnega odziva, mediana, meseci (95 % IZ)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
stopnja celokupnega odziva, % (95 % IZ)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
preživetje brez napredovanja bolezni, mediana, meseci (95 % IZ)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
celokupno preživetje, mediana, meseci (95 % IZ)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; ND)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IZ = interval zaupanja ND = ni doseženo				

- Trametinib v monoterapiji

Bolniki, ki še niso bili zdravljeni

Učinkovitost in varnost trametiniba pri bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF (V600E in V600K) so ocenili v randomizirani odprti študiji faze III (MEK114267 [METRIC]). Zahtevano je bilo merjenje bolnikovega stanja za mutacijo BRAF V600.

Bolnike (n = 322), ki še niso bili zdravljeni ali so v okviru metastatske bolezni prejeli eno predhodno kemoterapijo [populacija z-namenom-zdravljenja (ZNZ)], so v razmerju 2:1 randomizirali na prejetje 2 mg trametiniba enkrat na dan ali kemoterapije (dakarbazin 1000 mg/m² na 3 tedne ali paklitaksel 175 mg/m² na 3 tedne). Zdravljenje vseh bolnikov se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, smrti ali umika iz študije.

Primarni opazovani dogodek študije je bila ocena učinkovitosti trametiniba v primerjavi s kemoterapijo, kar zadeva preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) pri

bolnikih z napredujočim/metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600E/K in brez anamneze metastaz v možganih (n = 273), ki veljajo za primarno populacijo učinkovitosti. Sekundarni opazovani dogodki so bili preživetje brez napredovanja bolezni v populaciji ZNZ, celokupno preživetje (OS), celokupni delež odziva (ORR) in trajanje odziva (DoR) v primarni populaciji učinkovitosti in v populaciji ZNZ. Bolnikom v skupini s kemoterapijo je bil dovoljen prehod v skupino s trametinibom, če je bilo neodvisno potrjeno napredovanje. Med bolniki s potrjenim napredovanjem bolezni v skupini s kemoterapijo jih je skupno 51 (47 %) prešlo na zdravljenje s trametinibom.

Izhodiščne značilnosti so bile med zdravljenima skupinama v primarni populaciji učinkovitosti in populaciji ZNZ uravnotežene. V populaciji ZNZ je bilo 54 % moških in vsi bolniki in bolnice so bili belci. Mediana starost je bila 54 let (22 % je bilo starih ≥ 65 let); vsi so imeli stanje zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG in 3 % so imeli anamnezo metastaz v možganih. Večina oseb (87 %) v populaciji ZNZ je imela mutacijo BRAF V600E, 12 % pa je imelo mutacijo BRAF V600K. Večina (66 %) oseb ni prejela predhodne kemoterapije za napredujočo ali metastatsko bolezen.

Rezultati učinkovitosti v primarni populaciji učinkovitosti so se skladali z rezultati v populaciji ZNZ, zato so v preglednici 11 predstavljeni le podatki o učinkovitosti za populacijo ZNZ. Kaplan-Meierjeve krivulje celokupnega preživetja po oceni raziskovalcev (post-hoc analiza 20. maja 2013) so prikazane na sliki 3.

Preglednica 11 Rezultati učinkovitosti po oceni raziskovalcev (populacija ZNZ)

Opazovani dogodek	Trametinib	Kemoterapija^a
Preživetje brez napredovanja (PFS)	(N = 214)	(N = 108)
Mediano PFS (mesece) (95-odstotni IZ)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ) Vrednost p	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Celokupni delež odziva (%)	22	8
ZNZ = z-namenom-zdravljenja, PFS = preživetje brez napredovanja, IZ = interval zaupanja. ^a Kemoterapija je vključevala bolnike na dakarbazinu (DTIC) 1000 mg/m ² na 3 tedne ali na paklitakselu 175 mg/m ² na 3 tedne.		

Rezultat PFS se je skladal v podskupini bolnikov, ki so imeli melanom s pozitivno mutacijo V600K (razmerje ogroženosti = 0,50, [95-odstotni IZ: 0,18; 1,35], p = 0,0788).

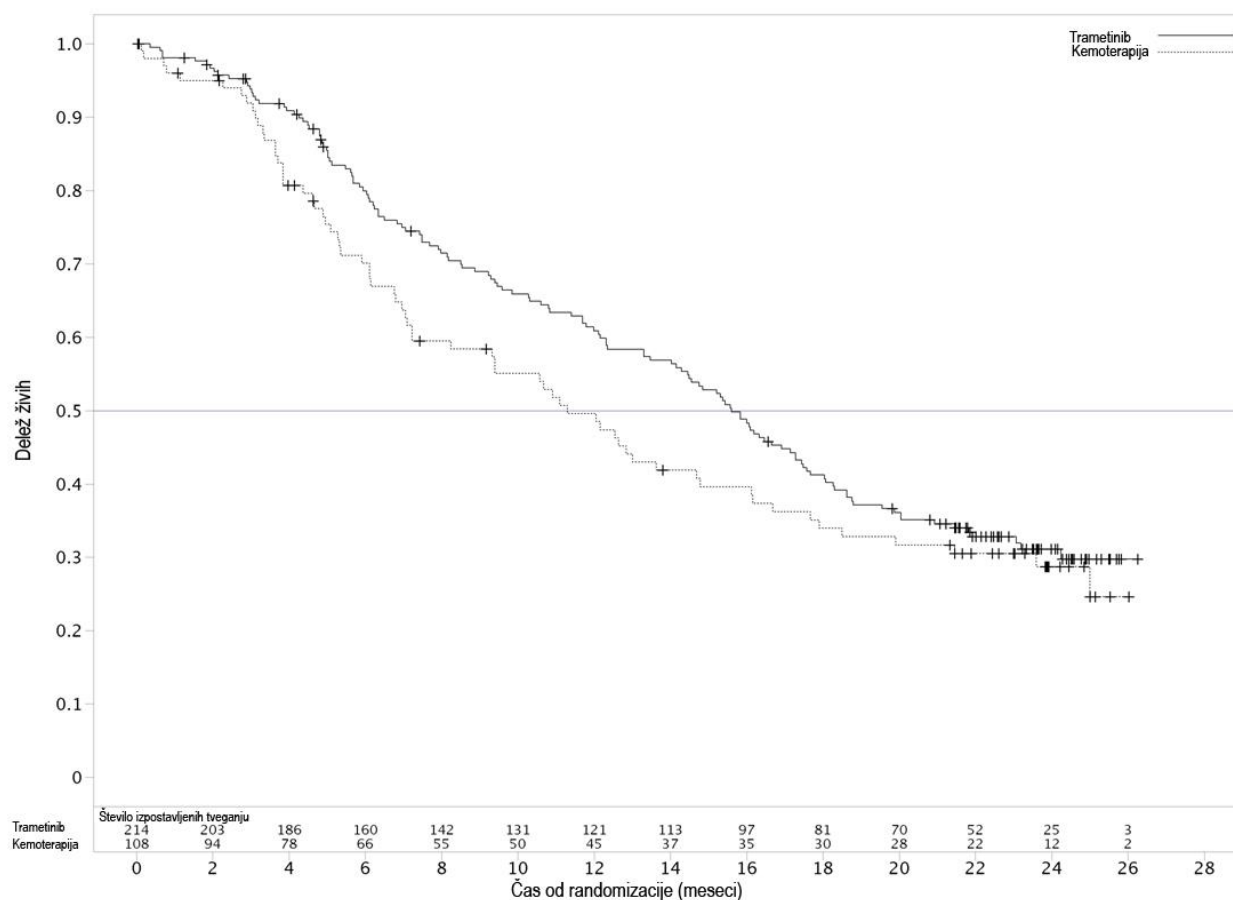
Dodatna analiza celokupnega preživetja je bila opravljena na podlagi podatkov do 20. maja 2013, glejte preglednico 12.

Do oktobra 2011 je prešlo 47 % bolnikov, do maja 2013 pa 65 %.

Preglednica 12 Podatki o preživetju iz primarne analize in post hoc analizi

Presečni datumi	Zdravljenje	Število smrti (%)	Mediana mesecev celokupnega preživetja (95-odstotni IZ)	Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	Odstotek preživetja po 12 mesecih (95-odstotni IZ)
26. oktober 2011	Kemoterapija (n = 108)	29 (27)	ND	0,54 (0,32; 0,92)	ND
	Trametinib (n = 214)	35 (16)	ND		ND
20. maj 2013	Kemoterapija (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)
ND = ni doseženo					

Slika 3 Kaplan-Meierjeve krivulje celokupnega preživetja (celokupno preživetje – ad hoc analiza 20. maja 2013)



Predhodno zdravljenje z zaviralcem BRAF

V študijo faze II z enim krakom, ki je bila namenjena oceni objektivnega deleža odziva, varnosti in farmakokinetike po uporabi 2 mg trametiniba enkrat na dan pri bolnikih z metastatskim melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600E, V600K ali V600D (MEK113583), sta bili vključeni dve ločeni kohorti: kohorta A: bolniki, predhodno zdravljeni z zaviralcem BRAF, bodisi z drugim predhodnim zdravljenjem bodisi brez njega; kohorta B: bolniki z vsaj 1 predhodno kemoterapijo ali imunoterapijo in brez predhodnega zdravljenja z zaviralcem BRAF.

V kohorti A te študije trametinib ni pokazal klinične aktivnosti pri bolnikih, ki jim je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF.

Adjuvantno zdravljenje melanoma stadija III

Študija BRF115532 (COMBI-AD)

Učinkovitost in varnost trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom so proučevali v multicentrični randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III pri bolnikih po totalni resekciji kožnega melanoma z mutacijo BRAF V600 E/K v stadiju III (stadij IIIA [metastaze bezgavk > 1 mm], IIIB ali IIIC).

Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi kombinirano zdravljenje (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan in trametinib 2 mg enkrat na dan) ali dva placeba v obdobju 12 mesecev. Pogoji za vključitev v študijo je bila totalna resekcija melanoma s popolno limfadenektomijo v zadnjih 12 tednih pred randomizacijo. Predhodno sistemsko protitumorsko zdravljenje, vključno z obsevanjem, ni bilo dovoljeno. Bolniki z anamnezo predhodne maligne bolezni so bili primerni za vključitev, če so bili brez znakov bolezni že najmanj 5 let. Bolniki z maligno boleznijo s potrjeno aktivacijo mutacije RAS niso bili primerni za vključitev. Bolnike so stratificirali

glede na status mutacije BRAF (V600E oziroma V600K) in na stadij bolezni pred kirurško odstranitvijo v skladu s 7. izdajo klasifikacije za določanje stadija melanoma AJCC (American Joint Committee on Cancer) (na podstadije stadija III glede na različno zajetost bezgavk, velikost primarnega tumorja in prisotnost ulceracije). Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS - relapse-free survival) po oceni raziskovalca, ki je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do ponovitve bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka. V prvih dveh letih so radiološko oceno tumorja opravljali vsake 3 mesece, kasneje pa vsakih 6 mesecev, dokler ni prišlo do prve ponovitve bolezni. Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili celokupno preživetje (OS; ključni sekundarni cilj opazovanja), stanje brez ponovitve bolezni (FFR - freedom from relapse) in preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS - distant metastasis-free survival).

Skupno 870 bolnikov so randomizirali v skupino s kombiniranim zdravljenjem (n = 438) in v skupino s placebom (n = 432). Večina bolnikov je bila belcev (99 %) in moškega spola (55 %), mediana starost je bila 51 let (18 % jih je bilo starih najmanj 65 let). V študijo so bili vključeni bolniki, ki so imeli pred resekcijo melanom vseh podstadijev stadija III; pri 18 % teh bolnikov so bile zajete bezgavke odkrite samo pri mikroskopskem pregledu, niso pa imeli ulceracije primarnega tumorja. Večina bolnikov je imela mutacijo BRAF V600E (91 %).

Ob času primarne analize je bil mediana trajanja spremljanja 2,83 leta v skupini s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba ter 2,75 leta v skupini s placebom.

V preglednici 13 so prikazani rezultati primarne analize RFS. Rezultati študije kažejo statistično značilno razliko med obema skupinama za primarni cilj opazovanja RFS po oceni raziskovalcev z medianim RFS 16,6 meseca v skupini s placebom, v skupini s kombiniranim zdravljenjem pa mediana še ni bila dosežena (razmerje ogroženosti: 0,47; 95-odstotni interval zaupanja: (0,39; 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Izboljšanje RFS so enotno dokazali v vseh podskupinah bolnikov glede na starost, spol in raso pripadnost. Rezultati so se ujemali tudi po skupinah glede na stratifikacijske dejavnike stadija bolezni in vrste mutacije BRAF V600.

Preglednica 13 Rezultati preživetja brez ponovitve bolezni po oceni raziskovalcev v študiji BRF11532 (COMBI-AD, primarna analiza)

parameter preživetja brez ponovitve bolezni	dabrafenib + trametinib N = 438	placebo N = 432
število dogodkov, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
ponovitev bolezni	163 (37 %)	247 (57 %)
ponovitev z oddaljenimi metastazami	103 (24 %)	133 (31 %)
smrt		
mediana (meseci)	NO	16,6
(95-odstotni IZ)	(44,5; NO)	(12,7; 22,1)
razmerje ogroženosti ^[1]	0,47	
(95-odstotni IZ)	(0,39; 0,58)	
vrednost p ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1-letna stopnja (95-odstotni IZ)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-letna stopnja (95-odstotni IZ)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-letna stopnja (95-odstotni IZ)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Razmerje ogroženosti je izračunano na osnovi stratificiranega Pikeovega modela.

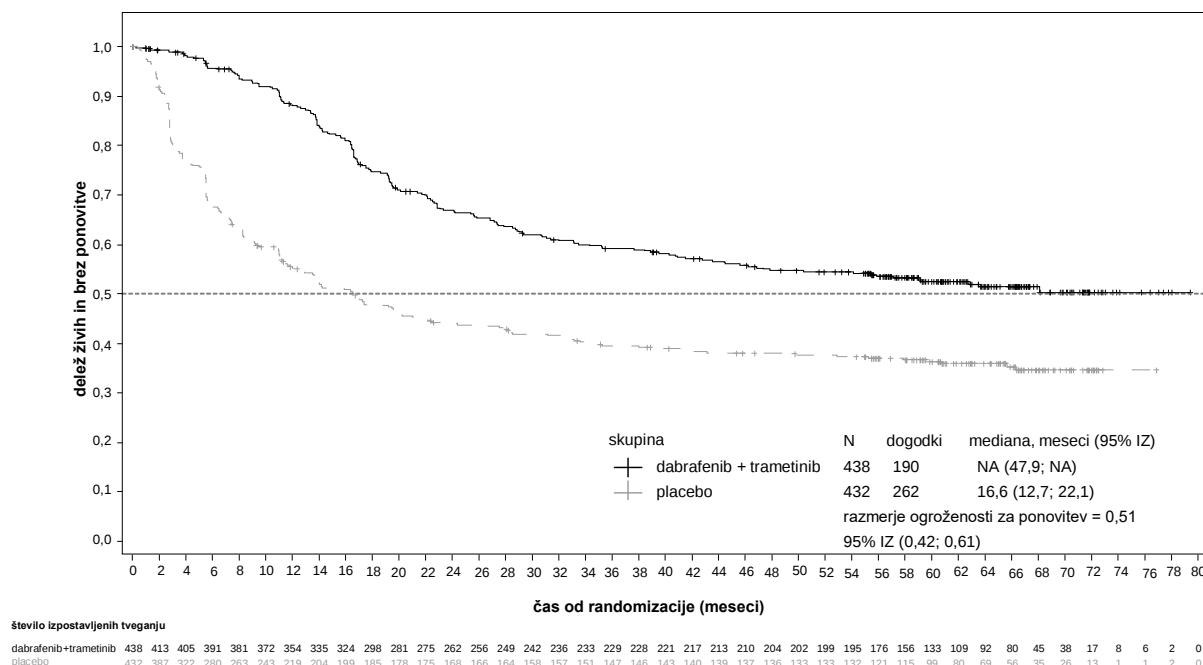
^[2] Vrednost P je izračunana na osnovi dvostranskega stratificiranega log rank testa (stratifikacijski dejavniki so bili stadij bolezni – IIIA oziroma IIIB oziroma IIIC – in vrsta mutacije BRAF V600 – V600E oziroma V600K)

NO = ni mogoče oceniti

Po analizi posodobljenih podatkov z dodatnimi 29 meseci spremljanja glede na primarno analizo (najkrajši čas spremljanja je bil 59 mesecev), se je izboljšanje RFS ohranilo z ocenjenim razmerjem ogroženosti 0,51 (95-odstotni IZ: 0,42; 0,61) (slika 4). 5-letna stopnja RFS je bila 52 % (95-odstotni

IZ: 48; 58) v skupini s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi s 36 % (95-odstotni IZ: 32; 41) v skupini s placebom.

Slika 4 Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) v študiji BRF115532 (ITT - populacija z namenom zdravljenja, posodobljeni rezultati)



Ob času končne analize celokupnega preživetja je bila mediana trajanja spremljanja 8,3 leta v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 6,9 leta v skupini s placebom. Opažena razlika v celokupnem preživetju ni bila statistično značilna (razmerje ogroženosti: 0,80; 95-odstotni IZ: 0,62; 1,01) s 125 dogodki (29 %) v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 136 dogodki (31 %) v skupini s placebom. Ocenjeni 5-letni delež celokupnega preživetja je bil 79 % v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 70 % v skupini s placebom, ocenjeni 10-letni delež celokupnega preživetja pa 66 % v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 63 % v skupini s placebom.

Nedrobnocelični pljučni rak

Študija BRF113928

Učinkovitost in varnost trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom so proučevali v multicentrični, nerandomizirani odprti študiji faze II s tremi kohortami, v katere so bili vključeni bolniki s IV. stadijem nedrobnoceličnega pljučnega raka z mutacijo BRAF V600E. Primarni cilj opazovanja je bila stopnja celokupnega odziva (ORR) po kriterijih RECIST 1.1, kot so jih ocenili raziskovalci. Sekundarni cilji opazovanja so bili trajanje odziva (DoR), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), celokupno preživetje (OS) ter varnostni in populacijski farmakokinetični parametri. Stopnjo celokupnega odziva, trajanje odziva in preživetje brez napredovanja bolezni je ocenila tudi neodvisna ocenjevalna komisija (IRC - Independent Review Committee) z analizo občutljivosti.

Bolnike so zaporedno vključevali v naslednje kohorte:

- kohorta A: monoterapija (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan), vključenih je bilo 84 bolnikov. 78 bolnikov je že prej prejelo sistemsko zdravljenje metastatske bolezni.
- kohorta B: zdravljenje s kombinacijo (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan in trametinib 2 mg enkrat na dan), vključenih je bilo 59 bolnikov. 57 bolnikov je že prej prejelo 1-3 linije sistemskega zdravljenja metastatske bolezni. 2 bolnika predhodno še nista prejela sistemskega zdravljenja in sta bila vključena v analizo bolnikov, vključenih v kohorto C.

- kohorta C: zdravljenje s kombinacijo (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan in trametinib 2 mg enkrat na dan) je vključevalo 34 bolnikov. Vsi bolniki so študijska zdravila prejeli kot prvo linijo zdravljenja metastatske bolezni.

Med skupno 93 bolniki, ki so bili vključeni v kohorti B in C s kombiniranim zdravljenjem, je bila večina belcev (> 90 %), žensk je bilo približno toliko kot moških (54 % žensk in 46 % moških), mediana starost bolnikov, ki so prejeli že najmanj drugo linijo zdravljenja, je bila 64 let, pri bolnikih, ki so prejeli prvo linijo zdravljenja, pa je bila mediana starosti 68 let. Večina bolnikov (94 %), vključenih v kohorti s kombiniranim zdravljenjem, je imela stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. 26 bolnikov (28 %) ni nikoli kadilo. Pri večini bolnikov je šlo za neploščatocelični histološki tip raka. Med predhodno zdravljenimi bolniki je 38 bolnikov (67 %) prej prejelo eno linijo sistemskega zdravljenja proti raku za zdravljenje metastatske bolezni.

Ob času primarne analize je bil primarni cilj opazovanja in sicer stopnja celokupnega odziva (ORR) po oceni raziskovalcev v skupini bolnikov, ki so prejeli prvo linijo zdravljenja, 61,1 % (95-odstotni IZ: 43,5 %; 76,9 %), v skupini predhodno zdravljenih bolnikov pa 66,7 % (95-odstotni IZ: 52,9 %; 78,6 %). Navedene stopnje so dosegale statistično značilnost, ki je omogočala zavrnitev ničelne hipoteze z domnevo, da je v navedeni populaciji bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stopnja celokupnega odziva pri zdravljenju z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom manjša ali enaka 30 %. Ocena stopnje celokupnega odziva, ki jo je opravila neodvisna ocenjevalna komisija, se je ujela z oceno raziskovalcev. Končna analiza učinkovitosti, ki je bila izvedena 5 let po tem, ko je zadnji bolnik prejel prvi odmerek zdravila, je prikazana v preglednici 14.

Preglednica 14 Pregled učinkovitosti v kohortah s kombiniranim zdravljenjem po ocenah raziskovalcev in neodvisnih radiologov

Cilj opazovanja	Izvajalec analize	Kombinirano zdravljenje 1. linije N = 36 ¹	Kombinirano zdravljenje najmanj 2. linije N = 57 ¹
celokupni potrjeni odziv n (%) (95-odstotni IZ)	raziskovalci	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8; 80,1)
	neodv. ocen. komisija	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
mediana trajanja odziva meseci (95-odstotni IZ)	raziskovalci	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	neodv. ocen. komisija	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni meseci (95-odstotni IZ)	raziskovalci	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	neodv. ocen. komisija	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
mediana celokupnega preživetja meseci (95-odstotni IZ)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ presečni datum: 7. januar 2021			

Druge študije – analiza obvladovanja zvišane telesne temperature

Študija CPDR001F2301 (COMBI-i) in študija CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba, opažajo zvišanje telesne temperature. V začetnih registracijskih študijah kombiniranega zdravljenja inoperabilnega ali metastatskega melanoma (študiji COMBI-d in COMBI-v; skupno N = 559) in adjuvantnega zdravljenja melanoma (študija COMBI-AD, N = 435) so v primeru zvišanja telesne temperature ($\geq 38,5$ °C) priporočali samo prekinitev zdravljenja z dabrafenibom. V dveh nadaljnjih študijah

zdravljenja inoperabilnega ali metastatskega melanoma (kontrolna skupina v študiji COMBI-i, N = 264) in adjuvantnega zdravljenja melanoma (študija COMBI-Aplus, N = 552) pa so svetovali prekinitev zdravljenja z obema zdraviloma v primeru zvišanja telesne temperature na $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (v študiji COMBI-Aplus) oziroma ob pojavu prvega simptoma zvišane telesne temperature (v študiji COMBI-i in študiji COMBI-Aplus v primeru, da se zvišanje telesne temperature ponavlja). Pogostnosti zvišane telesne temperature 3. in 4. stopnje, kompliciranega zvišanja telesne temperature, sprejema v bolnišnico zaradi vročinskih resnih neželenih dogodkov posebnega interesa, trajanje vročinskih dogodkov posebnega interesa in pogostnost dokončne ukinitve obeh zdravil zaradi vročinskih dogodkov posebnega interesa (zadnje samo v okviru adjuvantnega zdravljenja) so bile v študijah COMBI-i in COMBI-Aplus manjše kot v študijah COMBI-d, COMBI-v in COMBI-AD. V študiji COMBI-Aplus je bil dosežen primarni cilj opazovanja za združene podatke za zvišanje telesne temperature 3. in 4. stopnje, sprejem v bolnišnico zaradi zvišanja telesne temperature in dokončno ukinitve zdravljenja zaradi zvišanja telesne temperature s skupno stopnjo 8,0 % (95-odstotni IZ: 5,9; 10,6) v primerjavi z 20,0 % (95-odstotni IZ: 16,3; 24,1) pri zgodovinskih kontrolah (študija COMBI-AD).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s trametinibom za vse podskupine pediatrične populacije pri melanomu in malignih novotvorbah (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Trametinib se absorbira peroralno in mediani čas do najvišje koncentracije je 1,5 ure po odmerku. Povprečna absolutna biološka uporabnost posamičnega odmerka 2 mg v tableti je 72 % glede na intravenski mikroodmerek. Povečanje izpostavljenosti ($C_{\max}$ in AUC) je bilo po ponavljajočem se odmerjanju sorazmerno odmerku. Po uporabi 2 mg enkrat na dan so bila v stanju dinamičnega ravnovesja geometrična povprečja $C_{\max}$ 22,2 ng/ml, $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ 370 ng*hr/ml in koncentracije pred odmerkom 12,1 ng/ml; razmerje med najvišjo in najnižjo vrednostjo je bilo nizko (1,8). Interindividualna variabilnost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila majhna (< 28 %).

Trametinib se po ponavljajočem se vsakodnevnem odmerjanju kopiči; povprečno razmerje kopičenja ob odmerku 2 mg enkrat na dan je 6,0. Stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo 15. dan.

Uporaba enkratnega odmerka trametiniba z zelo mastnim, zelo kaloričnim obrokom je povzročila 70 % znižanje $C_{\max}$ in 10 % znižanje AUC v primerjavi s stanjem na tešče (glejte poglavji 4.2. in 4.5).

Porazdelitev

Vezava trametiniba na beljakovine v človeški plazmi je 97,4 %. Volumen porazdelitve trametiniba je približno 1200 l, določeno po uporabi intravenskega mikroodmerka 5 μg .

Biotransformacija

Študije *in vitro* in *in vivo* so pokazale, da se trametinib presnovi predvsem z deacetilacijo samo ali v kombinaciji z monooksigenacijo. Deacetiliran presnovek se nadalje presnavlja z glukuronidacijo. Oksidacija s CYP3A4 velja za manj pomembno pot presnove. Deacetilacija poteka s karboksilesterazami 1b, 1c in 2, z možno vpletenostjo drugih hidrolitičnih encimov.

Po enkratnem in večkratnih odmerkih je trametinib glavna snov, ki kroži v plazmi.

Izločanje

Povprečni terminalni razpolovni čas po uporabi enkratnega odmerka je 127 ur (5,3 dneva). Plazemski očistek intravensko uporabljenega trametiniba je 3,21 l/uro.

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka radioaktivno označenega trametiniba v raztopini je bil celotni izločeni delež odmerka po 10-dnevem zbiranju majhen (< 50 %), in sicer zaradi dolgega razpolovnega časa izločanja. S trametinibom povezane snovi so se večinoma izločile z blatom (> 80 % prestrežene radioaktivnosti) in v manjši meri z urinom (≤ 19 %). Manj kot 0,1 % izločenega odmerka se je pojavilo v urinu kot matična snov.

Posebne populacije bolnikov

Okvara jeter

Populacijska farmakokinetična analiza in podatki iz farmakološke klinične študije pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter ali z blagim, zmernim ali hudim zvišanjem bilirubina in/ali AST (po klasifikaciji NCI - National Cancer Institute) kažejo, da delovanje jeter ne vpliva pomembno na peroralni očistek trametiniba.

Okvara ledvic

Glede na majhno izločanje trametiniba skozi ledvice ni verjetno, da bi okvara ledvic klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko trametiniba. Farmakokinetiko trametiniba so s populacijsko farmakokinetično analizo preučili pri 223 bolnikih, vključenih v klinična preskušanja trametiniba, ki so imeli blago okvaro ledvic, in pri 35 bolnikih, ki so imeli zmerno okvaro ledvic. Blaga in zmerna okvara ledvic nista vplivali na izpostavljenost trametinibu (< 6 % v eni in drugi skupini). Podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize (razpon starosti: od 19 do 92 let) starost nima pomembnega kliničnega vpliva na farmakokinetiko trametiniba. Podatkov o varnosti pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je malo (glejte poglavje 4.8).

Rasa

Podatkov za oceno možnega vpliva rase na farmakokinetiko trametiniba ni dovolj, ker so klinične izkušnje omejene na belce.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika izpostavljenosti trametinibu v odmerku, prilagojenem telesni masi, je bila pri mladostnikih znotraj razpona izpostavljenosti, ki so ga opažali pri odraslih.

Telesna masa in spol

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da spol in telesna masa vplivata na peroralni očistek trametiniba. Čeprav imajo manjše ženske predvidoma višjo izpostavljenost kot težji moški, ni verjetno, da bi bile te razlike klinično pomembne, in prilagoditev odmerka ni potrebna.

Medsebojna delovanja zdravil

Vplivi trametiniba na encime, ki presnavljajo zdravila, in prenašalce: Glede na podatke *in vitro* in *in vivo* ni verjetno, da bi trametinib vplival na farmakokinetiko drugih zdravil. Študije *in vitro* kažejo, da trametinib ne zavira CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 in CYP3A4. Ugotovljeno je, da trametinib *in vitro* zavira CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, inducira CYP3A4 ter zavira prenašalce

OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp in BCRP. Toda zaradi nizkega odmerka in majhne klinične sistemske izpostavljenosti glede na *in vitro* moč zaviranja oziroma induksijske vrednosti, trametinib ne velja za zaviralca ali induktorja teh encimov ali prenašalcev *in vivo*, lahko pa se pojavi prehodno zavrtje substratov BCRP v črevesu (glejte poglavje 4.5).

Vplivi drugih zdravil na trametinib: Glede na podatke *in vitro* in *in vivo* ni verjetno, da bi druga zdravila vplivala na farmakokinetiko trametiniba. Trametinib ni substrat encimov CYP ali prenašalcev BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 in MATE1. Trametinib je *in vitro* substrat BSEP in prenašalca iz celic P-gp. Čeprav ni zelo verjetno, da bi zaviranje BSEP vplivalo na izpostavljenost trametinibu, ni mogoče povsem izključiti, da bi zaradi močnega zaviranja prenašalca P-gp v jetrih lahko prišlo do zvišanja koncentracije trametiniba (glejte poglavje 4.5).

Vpliv trametiniba na druga zdravila: vpliv ponavljajočih se odmerkov trametiniba na farmakokinetiko kombiniranih peroralnih kontraceptivov, noretisterona in etinilestradiola, v stanju dinamičnega ravnovesja, so preučili v klinični študiji, ki je zajemala 19 bolnic s solidnimi tumorji. Izpostavljenost noretisteronu se je povečala za 20%, izpostavljenost etinilestradiolu pa je bila pri sočasnem odmerjanju trametiniba oz. odsotnosti le-tega podobna. Glede na te rezultate ni pričakovati zmanjšane učinkovitosti hormonskih kontraceptivov pri sočasnem odmerjanju s trametinibom v monoterapiji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenosti s trametinibom niso izvedli. Trametinib ni bil genotoksičen v študijah, ki so ocenjevale reverzne mutacije pri bakterijah, kromosomske aberacije v celicah sesalcev in mikrojedra v kostnem mozgu podgan.

Trametinib lahko okvari plodnost pri ženskah, kajti v študijah ponavljajočih se odmerkov na podganjih samicah so ob izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC nižje od klinične izpostavljenosti pri človeku, opazili povečanje cističnih foliklov in zmanjšanje rumenih teles.

Poleg tega so pri mladih podganah, ki so jim dajali trametinib, opazili zmanjšano maso ovarijev in manjše zaostanke pri pojavljanju znakov spolnega dozorevanja pri samicah (odpiranja nožnice in povečanega pojavljanja izrazitih terminalnih brstov v mlečni žlezi) ter blago hipertrofijo krovnega epitelija maternice. Vsi naštetni učinki so po obdobju brez zdravljenja izzveneli in jih je mogoče pripisati farmakološkemu delovanju učinkovine. Toda v študijah toksičnosti na podganah in psih, ki so trajale do 13 tednov, niso opazili učinkov zdravila na reproduktivna tkiva samcev.

V študijah toksičnosti za embriofetalni razvoj na podganah in kunčjih samicah je trametinib povzročil toksične učinke pri samicah materah in razvojne toksične učinke. Pri podganah so ob izpostavljenostih, ki so bile na podlagi AUC nižje ali rahlo višje od kliničnih izpostavljenosti pri človeku, opazili zmanjšano telesno maso plodov in več poimplantacijskih izgub. V študiji toksičnosti za embriofetalni razvoj pri kunčjih samicah so ob izpostavljenostih pri človeku, ki so bile glede na AUC subklinične, opazili manjšo telesno maso plodov, več splavov, večjo pojavnost nepopolne osifikacije in malformacij okostja.

V študijah ponavljajočih se odmerkov so učinke po izpostavljenosti trametinibu našli v glavnem v koži, prebavilih, hematološkem sistemu, kosteh in jetrih. Večina ugotovljenih učinkov je bila reverzibilna po obdobju brez zdravila. Pri podganah so po 8-tedenski uporabi $\geq 0,062$ mg/kg/dan (to je na podlagi AUC približno 0,8-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku) ugotovili nekrozo jetrnih celic in zvišanje transaminaz.

Pri miših so po 3-tedenski uporabi trametiniba $\geq 0,25$ mg/kg/dan (to je na podlagi AUC približno 3-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku) po 3 tednih opazili nižjo srčno frekvenco, manjšo maso srca in zmanjšanje delovanja levega prekata, brez histopatoloških sprememb. Pri odraslih podganah je bilo ob izpostavljenostih, podobnih klinični izpostavljenosti pri človeku, zvišanje fosforja v serumu povezano z mineralizacijo več organov in je bilo tesno povezano z nekrozo srca, jeter in ledvic ter s krvavitvami v pljučih. Pri podganah so opazili hipertrofijo fize in povečano premeno kosti, vendar ni verjetno, da bi bila hipertrofija fize klinično pomembna pri odraslih ljudeh. Pri podganah in

psih, ki so dobivali trametinib v klinični izpostavljenosti pri človeku ali pod njo, so opazali nekrozo kostnega mozga, limfatično atrofijo timusa in GALT ter limfatično nekrozo v bezgavkah, vranici in timusu, kar lahko okvari imunsko delovanje. Pri mladih podganah so opazili povečanje mase srca brez histopatoloških sprememb pri odmerku 0,35 mg/kg/dan (kar je na podlagi AUC približno 2-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku).

Trametinib je bil pri koncentracijah, ki so bistveno višje od koncentracij pri klinični izpostavljenosti pri človeku (IC_{50} pri 2,92 $\mu\text{g/ml}$, ≥ 130 -krat klinična izpostavljenost pri človeku glede na C_{max}) fototoksičen za mišje fibroblaste v *in vitro* testu 3T3 NRU (NRU – Neutral Red Uptake), kar kaže na majhno tveganje za fototoksičnost pri bolnikih, ki jemljejo trametinib.

Kombinacija z dabrafenibom

V študiji na psih, ki so jim 4 tedne dajali trametinib in dabrafenib v kombinaciji, so opazili znake gastrointestinalne toksičnosti in zmanjšano število limfatičnih celic v timusu pri izpostavljenostih, ki so bile nižje kot pri psih, ki so jim dajali samo trametinib. Sicer so pri teh psih opazili podobne toksične učinke kot v primerljivih študijah z monoterapijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Mekinist 0,5 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev lavrilsulfat
koloidni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
polietilenglikol
rumeni železov oksid (E172)

Mekinist 2 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
hipromeloza (E464)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev lavrilsulfat
koloidni silicijev dioksid (E551)

Filmska obloga tablete

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
polietilenglikol
polisorb 80 (E433)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta plastenka

3 leta

Odprta plastenka

Po odprtju shranjujte pri temperaturi do 30 °C in porabite v 30 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE) z zaporko iz polipropilena, varno za otroke. Plastenka vsebuje sušilo.

Velikosti pakiranja: Ena plastenka vsebuje 7 ali 30 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mekinist 0,5 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg filmsko obložene tablete

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30. junij 2014

Datum zadnjega podaljšanja: 14. februar 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. november 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.