

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete
Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 0,5 mg trametiniba u obliku trametinib dimetil sulfoksida.

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 2 mg trametiniba u obliku trametinib dimetil sulfoksida.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Žute, modificirano ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija približno 5,0 x 9,0 mm, s utisnutim logom kompanije na jednoj i oznakom 'TT' na suprotnoj strani.

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

Ružičaste, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera približno 7,6 mm, s utisnutim logom kompanije na jednoj i oznakom 'LL' na suprotnoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melanom

Trametinib kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Trametinib kao monoterapija nije pokazao kliničku aktivnost u bolesnika u kojih je došlo do progresije sa prethodnom terapijom BRAF inhibitorom (vidjeti dio 5.1).

Adjuvantno liječenje melanoma

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom je indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika sa stadijem III melanoma s BRAF V600 mutacijom, nakon kompletne resekcije.

Rak pluća nemalih ćelija (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica s BRAF V600 mutacijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje trametinibom mora započeti i nadzirati samo ljekar s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje karcinoma.

Prije primjene trametiniba, kod bolesnika se validiranim testom mora potvrditi mutacija BRAF V600.

Doziranje

Preporučena doza trametiniba, bilo kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom, iznosi 2 mg jedanput na dan. Preporučena doza dabrafeniba, kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom, iznosi 150 mg dvaput na dan.

Trajanje liječenja

Preporučuje se da bolesnici nastave liječenje trametinibom sve dok od njega imaju koristi ili do razvoja neprihvatljive toksičnosti (vidjeti Tabelu 2). U liječenju adjuvatnog melanoma, bolesnike treba liječiti tokom 12 mjeseci, osim ukoliko postoji rekurencija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu trametiniba, smije je uzeti samo ako je do sljedeće doze preostalo više od 12 sati.

Ako bolesnik propusti dozu dabrafeniba, kada se trametinib daje u kombinaciji s dabrafenibom, smije uzeti dozu dabrafeniba samo ako je do sljedeće doze po rasporedu preostalo više od 6 sati.

Prilagođavanje doze

Zbrinjavanje neželjenih reakcija može zahtijevati smanjivanje doze, privremeni prekid liječenja ili trajnu obustavu liječenja (vidjeti Tabele 1 i 2).

Prilagođavanje doze se ne preporučuje kod neželjenih reakcija u vidu planocelularnog karcinoma kože (eng. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) ili novog primarnog melanoma (vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib za dodatne pojedinosti).

Tabela 1 Preporučeno smanjivanje doze

Nivo doze	Doza trametiniba koji se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom	Doza dabrafeniba* samo kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom
Početna doza	2 mg jedanput na dan	150 mg dvaput na dan
1. smanjenje doze	1,5 mg jedanput na dan	100 mg dvaput na dan
2. smanjenje doze	1 mg jedanput na dan	75 mg dvaput na dan
3. smanjenje doze (samo u kombinaciji)	1 mg jedanput na dan	50 mg dvaput na dan
Ne preporučuje se prilagođavanje doze za trametinib ispod 1 mg jedanput na dan, bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom. Ne preporučuje se prilagođavanje doze za dabrafenib ispod 50 mg dvaput na dan, kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom.		
*Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib, Doziranje i način primjene, za uputstva o doziranju u liječenju monoterapijom dabrafenibom.		

Tabela 2 Raspored podešavanja doze prema stepenu bilo koje neželjene reakcije (isključujući pireksiju)

Stepen (CTC-AE)*	Preporučene podešavanja doze trametiniba kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom
1. stepen ili 2. stepen (podnošljivo)	Nastaviti s liječenjem i pratiti u skladu sa kliničkom potrebom.
2. stepen (nepodnošljivo) ili 3. stepen	Privremeno prekinuti terapiju dok se toksičnost ne smanji na 0. ili 1. stepen, a zatim nastaviti terapiju dozom smanjenom za jedan nivo.
4. stepen	Trajno prekinuti, ili privremeno prekinuti terapiju dok se ne postigne 0. ili 1. stepen, a zatim nastaviti terapiju dozom smanjenom za jedan nivo.
* Težina kliničkih neželjenih reakcija ocijenjena prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTC-AE)	

Ako se bolesnikove neželjene reakcije uspješno liječe, može se razmotriti ponovno povećanje doze prema istim koracima za doziranje kao i kod smanjenja. Doza trametiniba ne smije biti viša od 2 mg jedanput na dan.

Pireksija

U slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$, potrebno je privremeno prekinuti terapiju (trametinibom kada se koristi kao monoterapija, te trametinibom i dabrafenibom kada se primjenjuju u kombinaciji). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili acetaminofen/paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma

infekcije i ako je potrebno liječiti u skladu s lokalnom praksom (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ponovo započeti primjenu trametiniba, ili trametiniba i dabrafeniba kada se primjenjuju u kombinaciji, ako je bolesnik bez simptoma barem 24 sata, ili (1) pri istom nivou doze, ili (2) u dozi smanjenoj za jedan nivo ako je pireksija recidivirajuća i/ili je praćena drugim teškim simptomima uključujući dehidraciju, hipotenziju ili zatajenje bubrega.

Ako se pojave toksičnosti povezane s terapijom kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom, u obje je terapije istovremeno potrebno smanjiti dozu, privremeno je prekinuti ili trajno prekinuti. Izuzeci u kojima su podešavanja doze potrebna za samo jednu od dviju terapija navedene su u nastavku za pireksiju, uveitis, maligne bolesti s pozitivnom RAS mutacijom koje ne zahvataju kožu i (u prvom redu povezano s dabrafenibom), smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF), okluziju mrežnične vene (RVO), odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED) i intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis (u prvom redu povezano s trametinibom).

Iznimke u prilagođavanju doze (kada se smanjuje doza samo jedne od dviju terapija) za odabrane neželjene reakcije

Uveitis

Nisu potrebna podešavanja doze zbog uveitisa dokle god se upala oka može kontrolirati učinkovitim lokalnim terapijama. Ako uveitis ne reaguje na lokalnu terapiju za oko, potrebno je odgoditi primjenu dabrafeniba dok se upala oka ne riješi, te zatim ponovno uvesti dabrafenib u dozi smanjenoj za jedan nivo. Nije potrebno prilagođavanje doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

Maligniteti s pozitivnom RAS mutacijom koji ne zahvataju kožu

Moraju se razmotriti koristi i rizici prije nastavka liječenja dabrafenibom u bolesnika sa malignitetom s RAS mutacijom koja nije zahvatila kožu. Nije potrebno prilagođavanje doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula/disfunkcija lijevog ventrikula

Liječenje trametinibom treba prekinuti u bolesnika koji imaju asimptomatsko, apsolutno smanjenje ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) za >10% u odnosu na početnu vrijednost i u kojih je vrijednost ejekcijske frakcije ispod donje granice normale (DGN) za određenu ustanovu (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se trametinib uzima u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se LVEF oporavi, liječenje trametinibom se može ponovno započeti, ali dozu treba smanjiti za jedan nivo, a bolesnika pomno nadzirati (vidjeti dio 4.4).

Liječenje trametinibom treba trajno prekinuti u bolesnika koji imaju disfunkciju lijevog srčanog ventrikula 3. ili 4. stepena ili ako imaju klinički značajno smanjen LVEF koji se ne oporavi unutar 4 sedmice, (vidjeti dio 4.4).

Okluzija mrežničnih vena i odvajanje pigmentnog epitela mrežnice

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tokom terapije trametinibom prijave novonastale vidne smetnje poput slabljenja centralnoga vida, zamagljenja vida ili gubitka vida, preporučuje se odmah napraviti oftalmološki pregled. U bolesnika kojima se dijagnosticira okluzija mrežnične vene (engl. *Retinal vein occlusion*, RVO), liječenje trametinibom, bilo kao monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom, mora se trajno prekinuti. Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se trametinib uzima u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se dijagnosticira odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED),

potrebno je slijediti korake za prilagođavanje doze trametiniba navedene u tabeli 3 (vidjeti dio 4.4).

Tabela 3 Preporučena prilagođavanje doze trametiniba u slučaju RPED-a

RPED 1. stepena	Nastaviti liječenje uz mjesečne preglede mrežnice do povlačenja RPED-a. Ako se RPED pogorša, slijediti uputstva u nastavku i odgoditi primjenu trametiniba do 3 sedmice.
RPED 2. ili 3. stepena	Odgoditi primjenu trametiniba do 3 sedmice.
RPED 2. ili 3. stepena koji se poboljša na 0. ili 1. stepen unutar 3 sedmice	Nastaviti liječenje nižom dozom trametiniba (smanjenom za 0,5 mg) ili obustaviti njegovu primjenu u bolesnika koji primaju dozu od 1 mg na dan.
RPED 2. ili 3. stepena koji se ne poboljša barem na 1. stepen unutar 3 sedmice	Trajno prekinuti primjenu trametiniba.

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

Mora se odgoditi primjena trametiniba u bolesnika u kojih se sumnja na intersticijsku bolest pluća ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Mora se trajno prekinuti primjena trametiniba u bolesnika kojima se dijagnosticiraju IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem. Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se trametinib uzima u kombinaciji s dabrafenibom za slučajeve IBP-a ili pneumonitisa.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni trametiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega; stoga se ne može utvrditi moguća potreba za podešavanjem početne doze. Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Podaci dostupni iz ispitivanja kliničke farmakologije pokazuju da umjereno do teško oštećenje funkcije jetre ima ograničen uticaj na izloženost trametinibu (vidjeti dio 5.2). Trametinib se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom.

Bolesnici koji nisu bijele rase

Sigurnost i djelotvornost trametiniba u bolesnika koji nisu bijele rase nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati početnu dozu u bolesnika starijih od 65 godina. U bolesnika starijih od 65 godina možda će biti potrebne češće podešavanja doze (vidjeti Tabele 1 i 2 gore) (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost trametinib tableta u djece i adolescenata (< 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Ispitivanja na mladim životinjama pokazala su štetne učinke trametiniba koji nisu opaženi u odraslih životinja (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Trametinib treba uzeti peroralno s punom čašom vode. Tablete se ne smiju žvakati niti drobiti i trebaju se uzimati bez hrane, najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Preporučuje se uzimati dozu trametiniba svakoga dana u približno isto vrijeme. Kada se trametinib i dabrafenib uzimaju u kombinaciji, potrebno je uzeti dozu trametiniba jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana bilo s jutarnjom ili s večernjom dozom dabrafeniba.

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja trametiniba, ne smije uzeti još jednu dozu, nego treba uzeti slijedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib za informacije o načinu primjene kada se daje u kombinaciji s trametinibom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kada se trametinib daje u kombinaciji s dabrafenibom, mora se pročitati Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib prije započinjanja liječenja. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem dabrafenibom, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib.

Testiranje na BRAF V600

Djelotvornost i sigurnost trametiniba nisu ispitivani u bolesnika u kojih je nalaz testa pokazao da je melanom negativan na mutaciju BRAF V600.

Monoterapija trametinibom u poređenju s BRAF inhibitorima

Monoterapija trametinibom nije poređena s BRAF inhibitorom u kliničkom ispitivanju u bolesnika koji su imali neoperabilan ili metastatski melanom pozitivan na mutaciju BRAF V600. Na osnovu poređenja podataka iz različitih ispitivanja, čini se da je učinkovitost trametiniba i BRAF inhibitora slična s obzirom na ukupno preživljavanje i preživljavanje bez progresije bolesti; međutim, stope ukupnog odgovora u bolesnika liječenih trametinibom bile su niže nego one prijavljene u bolesnika koji su liječeni BRAF inhibitorima.

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom u bolesnika s melanomom u kojih je došlo do progresije tokom terapije BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci u bolesnika koji su uzimali kombinaciju trametiniba s dabrafenibom u kojih je došlo do progresije tokom prethodne terapije BRAF inhibitorom. Ti podaci pokazuju da će učinkovitost kombinacije u tih bolesnika biti niža (vidjeti dio 5.1). Stoga je potrebno razmotriti

druge mogućnosti liječenja prije liječenja s kombinacijom u ovoj populaciji prethodno liječenoj BRAF inhibitorom. Slijed terapija nakon progresije tokom terapije BRAF inhibitorom nije ustanovljen.

Novi maligniteti

Novi maligniteti, kožni i oni koji ne zahvataju kožu, mogu se pojaviti kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom.

Kožne zloćudne bolesti

Planocelularni karcinom kože (cuSCC)

Slučajevi cuSCC-a (*engl. Cutaneous squamous cell carcinoma*) (uključujući keratoakantoma) prijavljeni su u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Slučajevi cuSCC-a mogu se zbrinuti ekscizijom i ne zahtijevaju podešavanje terapije. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Novi primarni melanom

Novi primarni melanom bio je prijavljen u bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom. Slučajevi novog primarnog melanoma mogu se zbrinuti ekscizijom i ne zahtijevaju prilagođavanje terapije. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Maligniteti koji ne zahvataju kožu

Na osnovu svog mehanizma djelovanja, dabrafenib može povećati rizik od maligniteta koje ne zahvataju kožu kada su prisutne RAS mutacije. Kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib (dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze trametiniba za malignitete s pozitivnom RAS mutacijom kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju i u kombinaciji s dabrafenibom zabilježena su krvarenja, uključujući značajna i smrtonosna krvarenja (vidjeti dio 4.8). Potencijal za te događaje u bolesnika s niskim nivoom trombocita (<75 000) nije utvrđen obzirom da su takvi bolesnici bili isključeni iz kliničkih ispitivanja. Rizik od krvarenja može biti povećan uz istovremenu primjenu antiagregacijske ili antikoagulacijske terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike je potrebno liječiti prema kliničkoj slici.

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijevog ventrikula

Prijavljeno je da trametinib smanjuje LVEF, kada se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). U kliničkim je ispitivanjima medijan vremena do prve pojave disfunkcije lijevog ventrikula, zatajenja srca i smanjenja LVEF-a je bio između 2 i 5 mjeseci.

Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s narušenom funkcijom lijevog ventrikula. U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s disfunkcijom lijevog ventrikula, zatajenjem srca NYHA (*engl. New York Heart Association, NYHA*) II., III. ili IV. stepena, akutnim koronarnim sindromom unutar prethodnih 6 mjeseci, klinički značajnim nekontroliranim aritmijama i nekontrolisanom hipertenzijom; stoga nije poznata sigurnost primjene u toj populaciji. LVEF je potrebno procijeniti u svih bolesnika prije početka liječenja trametinibom, jedan mjesec nakon

početka liječenja, a zatim u intervalima od približno 3 mjeseca tokom liječenja (vidjeti dio o prilagođavanju doze u dijelu 4.2).

U bolesnika koji su primali trametinib u kombinaciji s dabrafenibom bilo je povremenih prijava akutne, teške disfunkcije lijevog ventrikula zbog miokarditisa. Potpuni oporavak je zapažen kod prekida liječenja. Ljekari trebaju obratiti pažnju na mogućnost miokarditisa u bolesnika koji su razvili nove ili im se pogoršavaju postojeći srčani znakovi ili simptomi.

Pireksija

Groznica je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Incidenca i težina pireksije povećavaju se s kombinovanom terapijom (vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib dio 4.4). U bolesnika koji primaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom pireksija može biti popraćena teškom tresavicom, dehidracijom i hipotenzijom koja u nekim slučajevima može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije.

Terapiju (trametinibom kada se koristi kao monoterapija te trametinibom i dabrafenibom kada se primjenjuju u kombinaciji) je potrebno privremeno prekinuti u slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vidjeti dio 5.1). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili acetaminofen/paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije. Nakon što se groznica povuče, terapija se može ponovno uvesti. Ako je groznica povezana s drugim teškim znacima ili simptomima, nakon njenog povlačenja i prema kliničkoj indikaciji, terapija se treba ponovno početi davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija

Tokom liječenja trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom prijavljena su povišenja krvnog pritiska i u bolesnika koji su otprije bolovali od hipertenzije i u onih koji nisu (vidjeti dio 4.8). Krvni pritisak se mora izmjeriti na početku i nadzirati tokom liječenja trametinibom, a hipertenziju po potrebi kontrolisati standardnom terapijom.

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U ispitivanju faze III se u 2,4% (5/211) bolesnika liječenih monoterapijom trametinibom razvio IBP ili pneumonitis; svih pet bolesnika moralo je biti hospitalizirano. Medijan vremena do prvog nastupa IBP-a ili pneumonitisa iznosio je 160 dana (raspon: od 60 do 172 dana). U ispitivanjima MEK115306 i MEK116513 u <1% (2/209) odnosno 1% (4/350) bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom razvio se pneumonitis ili IBP (vidjeti dio 4.8).

Primjenu trametiniba treba odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi, uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Primjena trametiniba se mora trajno prekinuti u bolesnika kojima se dijagnosticiraju IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem (vidjeti dio 4.2). Ako se trametinib koristi u kombinaciji s dabrafenibom, terapija dabrafenibom može se nastaviti u istoj dozi.

Oštećenje vida

Kod liječenja trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom, mogu se pojaviti poremećaji povezani s vidnim smetnjama, uključujući RPED i RVO. U kliničkim ispitivanjima trametiniba prijavljeni su simptomi poput zamagljenog vida, smanjene oštine vida i drugih vidnih fenomena (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su i uveitis i iridociklitis u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom.

Trametinib se ne preporučuje u bolesnika s RVO u anamnezi. Nije ustanovljena sigurnost trametiniba u ispitanika s predisponirajućim faktorima za RVO, uključujući nekontrolisani glaukom ili očnu hipertenziju, nekontrolisanu hipertenziju, nekontrolisanu šećernu bolest ili sindrom hiperviskoznosti ili hiperkoagulabilnosti u anamnezi.

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tokom liječenja trametinibom prijave novonastale vidne smetnje poput slabljenja centralnoga vida, zamagljena vida ili gubitka vida, preporučuje se odmah napraviti oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira RPED, treba slijediti korake za prilagođavanje doze navedene u Tabeli 3 (vidjeti dio 4.2); ako se dijagnosticira uveitis, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib, dio 4.4. U bolesnika kojima se dijagnosticira RVO, liječenje trametinibom se mora trajno prekinuti. Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom nakon dijagnosticiranja RVO-a ili RPED-a. Nije potrebna prilagođavanje doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom nakon dijagnosticiranja uveitisa.

Osip

Osip je primijećen u približno 60% bolesnika u ispitivanjima monoterapije trametinibom te u oko 24% bolesnika kada se trametinib koristi u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stepena i nije zahtijevala privremeni prekid primjene niti smanjenje doze.

Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena u bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju ili u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). U nekim slučajevima bolesnici su mogli nastaviti liječenje trametinibom. U težim slučajevima hospitalizacije bio je potreban privremeni ili trajni prekid terapije trametinibom ili kombinacijom trametiniba i dabrafeniba. Znakovi ili simptomi rabdomiolize moraju se odgovarajuće klinički procijeniti i liječiti kako je indicirano.

Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega uočeno je u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom u kliničkim ispitivanjima. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom u kliničkim ispitivanjima. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib (dio 4.4).

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima trametiniba kao monoterapije i u kombinaciji s dabrafenibom prijavljene su neželjene reakcije u jetri (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji se liječe trametinibom kao

monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom, preporučuje se nadzirati funkciju jetre svake četiri sedmice tokom 6 mjeseci nakon početka liječenja trametinibom. Nakon toga se nadziranje funkcije jetre može nastaviti u skladu sa kliničkom indikacijom.

Oštećenje funkcije jetre

Obzirom da su metabolizam i izlučivanje putem žuči primarni putevi eliminacije trametiniba, lijek se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Duboka venska tromboza (DVT)/plućna embolija (PE)

Plućna embolija ili duboka venska tromboza mogu se javiti kada se trametinib koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se u bolesnika razviju simptomi plućne embolije ili duboke venske tromboze kao što su nedostatak zraka, bol u prsima ili oticanje ruke ili noge, moraju odmah zatražiti ljekarsku pomoć. Potrebno je trajno prekinuti liječenje trametinibom i dabrafenibom kod plućne embolije opasne po život.

Teške kožne neželjene reakcije

Slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljeni su tokom liječenja kombinovanom terapijom dabrafenibom/trametinibom. Prije započinjanja liječenja, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ovih reakcija te ih pažljivo pratiti na pojavu kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na SCAR, potrebno je prekinuti liječenje dabrafenibom i trametinibom.

Poremećaji gastrointestinalnog sistema

Kolitis i gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosni ishod, prijavljeni su u bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju ili u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Liječenje trametinibom kao monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizičnim faktorima za gastrointestinalnu perforaciju, uključujući divertikulitis u anamnezi, metastaze u gastrointestinalnom sistemu i istovremenu primjenu lijekova s prepoznatim rizikom od gastrointestinalne perforacije.

Sarkoidoza

Kod bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom prijavljeni su slučajevi sarkoidoze, koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove. U većini se slučajeva liječenje trametinibom i dabrafenibom nastavilo. Ako je dijagnosticirana sarkoidoza, potrebno je razmotriti odgovarajuće liječenje. Važno je da se sarkoidoza ne protumači pogrešno kao napredovanje bolesti.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Potrebno je oprez kod primjene trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju

trametinibom i dabrafenibom te započeti liječenje HLH-a.

Sindrom lize tumora (SLT)

Pojava SLT-a, koji može biti smrtonosan, povezana je s primjenom trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.8). Faktori rizika za SLT uključuju visoko tumorsko opterećenje, prethodno postojeću hroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i zakiseljenu mokraću. Bolesnike s faktorima rizika za SLT je potrebno pomno nadgledati te je potrebno razmotriti profilaktičku hidraciju. SLT je potrebno liječiti tačno kako je klinički indicirano.

Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, što podrazumijeva zanemarljive količine natrijuma.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na trametinib

Obzirom da se trametinib metabolizira prvenstveno deacetilacijom u kojoj posreduju hidrolitički enzimi (npr. karboksilesteraze), nije vjerovatno da bi drugi lijekovi mogli utjecati na njegovu farmakokinetiku putem metaboličkih interakcija (vidjeti dio 5.2). Interakcije između lijekova posredovane spomenutim hidrolitičkim enzimima ne mogu se isključiti te mogu utjecati na izloženost trametinibu.

Trametinib je *in vitro* supstrat efluksnog prijenosnika P-gp-a. Kako se ne može isključiti da jaka inhibicija jetrenog P-gp-a može rezultirati povećanim nivoima trametiniba, preporučuje se oprez kad se trametinib primjenjuje istovremeno s lijekovima koji su jaki inhibitori P-gp-a (npr. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol).

Učinak trametiniba na druge lijekove

In vitro i *in vivo* podaci pokazuju da nije vjerovatno da bi trametinib mogao značajno utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova putem interakcija s CYP enzimima ili prijenosnicima (vidjeti dio 5.2). Trametinib može uzrokovati prolaznu inhibiciju supstrata za protein koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) (npr. pitavastatina) u crijevima, što se može minimizirati odvojenom primjenom tih lijekova i trametiniba (s razmakom od 2 sata).

Na osnovu kliničkih podataka, ne očekuje se gubitak djelotvornosti hormonskih kontraceptiva kada se primjenjuju istovremeno sa trametinibom kao monoterapijom (vidjeti dio 5.2).

Kombinacija s dabrafenibom

Kada se trametinib koristi u kombinaciji s dabrafenibom, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 Sažetka karakteristikalijeka za dabrafenib za interakcije.

Učinak hrane na trametinib

Budući da hrana utječe na apsorpciju trametiniba, bolesnici moraju uzimati trametinib kao monoterapiju ili u kombinaciji s dabrafenibom najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka

(vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi se mora savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tokom liječenja trametinibom i još 16 sedmica po njegovom završetku.

Upotreba sa dabrafenibom može smanjiti učinkovitost hormonskih kontraceptiva pa je stoga potrebno koristiti zamjensku metodu kontracepcije, poput metode barijere, kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib za dodatne informacije.

Trudnoća

Nisu provedena odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja trametiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Trametinib se ne smije primjenjivati kod trudnica. Ako se trametinib primjenjuje u trudnoći ili ako bolesnica zatrudni tokom uzimanja trametiniba, bolesnicu se mora upozoriti na moguću opasnost za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trametinib u majčino mlijeko. Obzirom da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za dojenče. Trametinib se ne smije primjenjivati kod dojilja. Uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i dobrobit liječenja za majku, mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje trametinibom.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju trametiniba kao monoterapije ili u kombinaciji s dabrafenibom na ljude. Nisu provedena ispitivanja plodnosti na životinjama, no primijećeni su štetni učinci na reproduktivne organe ženki (vidjeti dio 5.3). Trametinib može utjecati na plodnost u ljudi.

Muškarci koji uzimaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom

Učinci na spermatogenezu uočeni su u životinja koje su dobivale dabrafenib. Muški bolesnici koji uzimaju trametinib u kombinaciji s dabrafenibom trebaju biti informisani o potencijalnom riziku od narušene spermatogeneze, koja bi mogla biti nepovratna. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib za više informacija.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Trametinib u maloj mjeri utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Pri razmatranju bolesnikove sposobnosti izvođenja zadataka koji zahtijevaju rasuđivanje te motoričke ili kognitivne vještine, treba imati na umu klinički status bolesnika i profil neželjenih reakcija. Bolesnike treba upozoriti na moguću umor, omaglicu ili očne tegobe, koji bi mogli utjecati na izvođenje spomenutih aktivnosti.

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost monoterapije trametinibom procijenjena je u objedinjenoj populaciji za ispitivanje sigurnosti primjene, koju je činilo 329 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom liječenih trametinibom u dozi od 2 mg jedanput na dan u ispitivanjima MEK114267, MEK113583, i MEK111054. Od tih je bolesnika njih 211 primalo trametinib za liječenje melanoma s BRAF V600 mutacijom u randomiziranom otvorenom ispitivanju faze III, MEK114267 (METRIC) (vidjeti dio 5.1). Najčešće neželjene reakcije kod primjene trametiniba (incidenca $\geq 20\%$) bile su osip, proljev, umor, periferni edem, mučnina i akneiformni dermatitis.

Sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom procijenjena je u u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost, koju je činio 1076 bolesnik s neoperabilnim ili metastatskim melanomom, stadiju III melanoma s BRAF V600 mutacijom nakon kompletne resekcije (adjuvantno liječenje) i uznapredovalim NSCLC-om s BRAF V600 mutacijom liječen trametinibom u dozi od 2 mg jedanput na dan i dabrafenibom u dozi od 150 mg dvaput na dan. Od tih je bolesnika njih 559 primalo kombinovanu terapiju za liječenje melanoma s BRAF V600 mutacijom u dva randomizovana ispitivanja faze III, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 je primalo kombinaciju u stadiju III melanoma s BRAF V600 mutacijom nakon kompletne resekcije u fazi III randomizovanog ispitivanja BR115532 (COMBI-AD) i 82 je primalo kombinovanu terapiju za NSCLC s BRAF V600 mutacijom u nerandomizovanom ispitivanju faze II BR113928 s više kohorti (vidjeti dio 5.1.).

Najčešće neželjene reakcije (incidenca $\geq 20\%$) kombinovane terapije za trametinib u kombinaciji sa dabrafenibom bile su: pireksija, umor, mučnina, zimica, glavobolja, proljev, povraćanje, artralgija i osip.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije s trametinibom zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tabeli u nastavku za monoterapiju trametinibom (Tabela 4) i za trametinib u kombinaciji s dabrafenibom (Tabela 5).

Neželjene reakcije u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Sljedeće dogovorene vrijednosti korištene su za klasifikaciju učestalosti:

vrlo često	$\geq 1/10$
često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Neželjene reakcije su svrstane u pojedinu kategoriju na osnovu apsolutnih učestalosti prema podacima iz kliničkih ispitivanja. Unutar svake grupe učestalosti neželjenih reakcija su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tabela 4 Neželjene reakcije kod monoterapije trametinibom

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost (svi stepeni)	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	često	folikulitis
	često	paronihija
	često	celulitis
	često	pustularni osip
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	anemija
Poremećaji imunog sistema	često	preosjetljivost ^a
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	dehidracija
Poremećaji nervnog sistema	često	periferna neuropatija (uključujući senzornu i motornu neuropatiju)
Poremećaji oka	često	zamagljen vid
		periorbitalni edem
		oštećenje vida
	manje često	korioretinopatija
		papiloedem
		odvajanje mrežnice
Srčani poremećaji	često	okluzija mrežnične vene
		disfunkcija lijevog ventrikula
	manje često	zmanjena ejakcijska frakcija
	nepoznato	bradikardija
Krvožilni poremećaji	vrlo često	zatajenje srca
	često	atrioventrikularni blok ^b
Poremećaji dišnog sistema, toraksa i medijastinuma	vrlo često	hipertenzija
	često	krvarenje ^c
	manje često	limfedem
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	vrlo često	kašalj
		dispneja
		pneumonitis
		intersticijska bolest pluća
		proljevo
	često	mučnina
		povraćanje
		konstipacija
manje često	bol u abdomenu	
	stomatitis	
gastrointestinalna perforacija	gastrointestinalna perforacija	
	kolitis	

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	osip
		akneiformni dermatitis
		suha koža
		pruritus
	često	alopecija
		eritem
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije
		kožne fisure
isušena koža		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	manje često	rabdomioliza
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
		periferni edem
		pireksija
	često	edem lica
		upala sluznice
		astenija
Pretrage	vrlo često	povišeni nivoi aspartat aminotransferaze
		povišeni nivoi alanin aminotransferaze
	često	povišeni nivoi alkalne fosfataze u krvi
		povišeni nivoi kreatin fosfokinaze u krvi
<p>^a Simptomi mogu biti groznica, osip, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza i vidne smetnje</p> <p>^b Uključujući potpuni atrioventrikularni blok</p> <p>^c Događaji uključuju, ali nisu ograničeni na: epistaksu, hematoheziju, krvarenje iz zubnog mesa, hematuriju te rektalno, hemoroidalno, želučano, vaginalno, konjunktivalno, intrakranijalno i post proceduralno krvarenje.</p>		

Tabela 5 Neželjene reakcije za trametinib u kombinaciji s dabrafenibom

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost (svi stepeni)	Neželjene reakcije
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis
	često	infekcija mokraćnog sistema
		celulitis
		folikulitis
		paronihija
		pustularni osip
Beninge, maligne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	često	planocelularni karcinom kože ^a
		papilom ^b
		seborejična keratoza
	manje često	novi primarni melanom ^c
		akrokordon (kožni privjesci)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često	neutropenija
		anemija
		trombocitopenija
		leukopenija
Poremećaji imunog sistema	manje često	preosjetljivost ^d
		sarkoidoza
	rijetko	hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjeni apetit
	često	dehidracija
		hiponatrijemija
		hipofosfatemija
		hiperglikemija
nepoznato	sindrom lize tumora	
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često	glavobolja
		omaglica
Poremećaji oka	često	periferna neuropatija (uključujući senzornu i motornu neuropatiju)
		zamagljeni vid
		oštećenje vida
		uveitis
	manje često	korioretinopatija
	odvajanje mrežnice	
	periorbitalni edem	
Srčani poremećaji	često	smanjena ejakcijska frakcija
	manje često	atrioventrikularni blok ^e
		bradikardija
	nepoznato	miokarditis
Krvnožilni poremećaji	vrlo često	hipertenzija
		krvarenje ^f
	često	hipotenzija
		limfedem

Poremećaji dišnog sistema, toraksa i medijastinuma	vrlo često	kašalj
	često	dispneja
	manje često	pneumonitis
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	vrlo često	bol u abdomenu ^g
		konstipacija
		dijareja
		mučnina
	često	povraćanje
		suha usta
	manje često	stomatitis
pankreatitis		
rijetko	kolitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	gastrointestinalna perforacija
		suha koža
		pruritus
		osip
	često	eritem ^h
		akneiformni dermatitis
		aktinska keratoza
		noćno znojenje
		hiperkeratoza
		alopecija
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
		kožna lezija
		hiperhidroza
		panikulitis
	kožne fisure	
	manje često	fotosenzitivnost
		akutna febrilna neutrofilna dermatitoza
nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom	
	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima	
	generalizirani ekfolijativni dermatitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija
		mijalgija
		bol u ekstremitetu
		grčevi u mišićima ^l
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	manje često	zatajenje bubrega
		nefritis

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
		zimica
		astenija
		periferni edem
		pireksija
		bolest nalik gripi
	često	upala sluznice
		edem lica
Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza
		povišena aspartat aminotransferaza
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi
		povišena gama-glutamilttransferaza
povišena kreatin fosfokinaza u krvi		
<p>Sigurnosni profil iz MEK116513 ispitivanja općenito je sličan onome iz MEK115306 ispitivanja uz sljedeće iznimke: 1) Sljedeća neželjena dejstva imaju veću učestalost u poređenju sa MEK115306: spazam mišića (vrlo često), zatajenje bubrega i limfedem (često), akutno zatajenje bubrega (manje često); 2) Sljedeća neželjena dejstva pojavile su se u MEK116513 ispitivanju, ali ne i u MEK115306 ispitivanju: zatajenje srca, disfunkcija lijeve komore, intersticijska bolest pluća (manje često); 3) Sljedeća neželjena dejstva pojavila se u MEK116513 ispitivanju i BRF115532 ispitivanju, ali ne i u MEK115306 ispitivanju i BRF113928 ispitivanju: rabdomioliza (manje često).</p> <p>^a Kožni karcinom skvamoznih ćelija (cu SCC): SCC, SCC kože, SCC <i>in situ</i> (Bowenova bolest) i keratoakantom</p> <p>^b Papilom, kožni papilom</p> <p>^c Maligni melanom, metastatski maligni melanom, i površinsko šireći melanom stadij III</p> <p>^d Uključuje preosjetljivost na lijek</p> <p>^e Uključuje potpuni atrioventrikularni blok</p> <p>^f Krvarenje iz raznih mjesta, uključujući intrakranijalno krvarenje i smrtonosno krvarenje</p> <p>^g Bol u gornjem i donjem dijelu abdomena</p> <p>^h Eritem, generalizovani eritem</p> <p>ⁱ Spazmi mišića, mišićno-koštana ukočenost</p>		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Novi maligniteti

Novi maligniteti, kožni i oni koji ne zahvataju kožu, mogu se pojaviti kada se trametinib primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib.

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali trametinib kao monoterapiju i u kombinaciji s dabrafenibom, zabilježena su krvarenja, uključujući značajna i smrtonosna krvarenja. Većina krvarenja bila je blaga. Smrtonosna intrakranijalna krvarenja u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom javila su se u $\leq 1\%$ (8/1076) bolesnika. Medijan vremena do prve pojave krvarenja bio je 94 dana za kombinaciju trametiniba i dabrafeniba u ispitivanjima faze III za melanom i 75 dana u ispitivanju za NSCLC u bolesnika koji su primili prethodnu antitumorsku terapiju.

Rizik od krvarenja može biti povećan uz istovremenu primjenu antiagregacijske ili antikoagulacijske terapije. Nastupi li krvarenje, bolesnike se mora liječiti u skladu sa kliničkom slikom (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijevog ventrikula

Prijavljeno je da trametinib smanjuje LVEF kada se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s dabrafenibom. U kliničkim je ispitivanjima medijan vremena do prve pojave disfunkcije lijevog ventrikula, zatajenja srca i smanjenja LVEF-a iznosio je 2 do 5 mjeseci. U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom, smanjena LVEF zabilježena je kod 6% (65/1076) bolesnika, pri čemu je većina slučajeva bila asimptomatska i reverzibilna. Bolesnici kojima je LVEF bila niža od institucionalne donje granice normale nisu bili uključeni u klinička ispitivanja s trametinibom. Trametinib se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika sa stanjima koja mogu narušiti funkciju lijevog ventrikula (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pireksija

Pireksija je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom; međutim, incidenca i težina pireksije povećavaju se s kombinovanom terapijom. Pogledajte dijelove 4.4 i 4.8 Sažetka karakteristika lijeka za dabrafenib.

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima trametiniba kao monoterapije i u kombinaciji s dabrafenibom prijavljene su neželjene reakcije u jetri. Najčešće jetrene neželjene reakcije bile su povišeni nivoi ALT-a i AST-a, koji su većinom bili 1. ili 2. stepena. Kod monoterapije trametinibom više od 90% tih jetrenih događaja javilo se unutar prvih 6 mjeseci liječenja. Jetreni događaji bili su uočeni u kliničkim ispitivanjima u kojima se kontrola provodila svake četiri sedmice. U bolesnika koji se liječe trametinibom kao monoterapijom ili u kombinaciji s dabrafenibom, preporučuje se nadzirati funkciju jetre svake četiri sedmice tokom 6 mjeseci. Nakon toga se nadziranje funkcije jetre može nastaviti u skladu sa kliničkom indikacijom (vidjeti dio 4.4).

Hipertenzija

Prijavljena su povišenja krvnog pritiska povezana s trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom u bolesnika koji sa ili bez postojeće hipertenzije. Krvni pritisak treba izmjeriti na početku i nadzirati tokom liječenja, a hipertenziju po potrebi kontrolisati standardnom terapijom (vidjeti dio 4.4).

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U bolesnika liječenih trametinibom ili kombinacijom s dabrafenibom mogu se razviti IBP ili pneumonitis. Primjenu trametiniba treba odgoditi u bolesnika u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi, uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage. Primjenu trametiniba je potrebno trajno obustaviti u bolesnika kojima se dijagnosticiraju IBP ili pneumonitis povezani s liječenjem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Poremećaj vida

Kod liječenja trametinibom primijećeni su poremećaji povezani s vidnim smetnjama, uključujući RPED i okluziju mrežničnih vena. U kliničkim ispitivanjima trametiniba prijavljeni su simptomi poput zamagljenog vida, smanjene oštine vida i drugih vidnih smetnji (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Osip

Osip je primijećen u približno 60% bolesnika kada se daje kao monoterapija te u oko 24% bolesnika u ispitivanjima kombinacije trametiniba i dabrafeniba u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost. Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stepena i nije zahtijevala privremeni prekid primjene niti smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Rabdomioliza

U bolesnika koji su uzimali trametinib sam ili u kombinaciji s dabrafenibom prijavljena je rabdomioliza. Znakovi ili simptomi rabdomiolize zahtijevaju odgovarajuću kliničku procjenu i liječenje kako je indicirano (vidjeti dio 4.4).

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen uz dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib.

Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega zabilježeno je uz dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za dabrafenib.

Posebne populacije

Starije osobe

U ispitivanju faze III u kojem je trametinib primjenjivan u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom (n=211), 49 bolesnika (23%) bilo je u dobi ≥ 65 godina, a 9 bolesnika (4%) u dobi ≥ 75 godina. Udio ispitanika u kojih su se pojavile neželjene reakcije i ozbiljne neželjene reakcije bio je sličan i među ispitanicima mlađima od 65 godina i među onima u dobi ≥ 65 godina. Bolesnici u dobi ≥ 65 godina imali su veću vjerovatnoću za pojavu neželjenih reakcija koje su zahtijevale trajnu obustavu lijeka, smanjenje doze ili privremeni prekid liječenja nego oni mlađi od 65 godina.

U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom (n=1076), u 265 bolesnika (25%) bilo je u dobi ≥ 65 godina; 62 bolesnika (6%) bilo je u dobi ≥ 75 godina. Udio bolesnika koji su doživjeli neželjene reakcije bio je sličan u onih u dobi < 65 godina i onih u dobi ≥ 65 godina u svim ispitivanjima. U bolesnika u dobi ≥ 65 godina veća je bila vjerovatnoća da će doživjeti ozbiljne neželjene reakcije i neželjene reakcije koje će dovesti do trajne obustave uzimanja lijeka, smanjenja doze i prekida doziranja nego u onih u dobi < 65 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Trametinib treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom u bolesnika s metastazama u mozgu

Sigurnost i djelotvornost kombinacije trametiniba i dabrafeniba bile su ocjenjivane u otvorenom ispitivanju faze II s više kohorti u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju koji je metastazirao na mozak. Sigurnosni profil uočen u tih bolesnika bio je u skladu s objedinjenim sigurnosnim profilom kombinacije.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima monoterapije trametinibom prijavljen je jedan slučaj slučajnog predoziranja, jednom dozom od 4 mg. Nakon tog događaja predoziranja trametinibom nije prijavljen nijedan štetni događaj. U kliničkim ispitivanjima s kombinacijom trametiniba i dabrafeniba 11 bolesnika prijavilo je predoziranje trametinibom (4 mg); nije bio prijavljen nijedan ozbiljan štetni događaj. Nema specifičnog liječenja za predoziranje. Dođe li do predoziranja, bolesnika treba liječiti suportivno, te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, inhibitori mitogen-aktivirane protein kinaze (MEK) inhibitori, ATK oznaka: L01EE01

Mehanizam djelovanja

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor aktivacije mitogenom aktivirane kinaze 1 regulisane vanćelijskim signalima (engl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulirane vanćelijskim signalima (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Kod melanoma i drugih vrsta raka, spomenuti signalni put često aktiviraju mutirani oblici BRAF, koji aktivira MEK. Trametinib inhibira aktivaciju MEK proteina koju uzrokuje BRAF gen, te inhibira aktivnost MEK kinaze. Trametinib inhibira rast ćelijskih linija melanoma s mutacijom BRAF V600, te pokazuje antitumorski učinak na melanom s mutacijom BRAF V600 u životinjskim modelima.

Kombinacija s dabrafenibom

Dabrafenib je inhibitor RAF kinaza. Onkogene mutacije u BRAF-u dovode do konstitutivne aktivacije puta RAS/RAF/MEK/ERK. Tako trametinib i dabrafenib inhibiraju dvije kinaze u ovom putu, MEK i RAF, te stoga kombinacija omogućuje istovremenu inhibiciju puta. Kombinacija trametiniba s dabrafenibom je pokazala anti-tumorsku aktivnost u ćelijskoj liniji melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom *in vitro* i odgađa pojavu rezistencije *in vivo* u ksenograftima melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom.

Određivanje statusa BRAF mutacije

Prije primjene trametiniba ili kombinacije s dabrafenibom u bolesnika se validiranim testom mora potvrditi da je tumor pozitivan na mutaciju BRAF V600.

U kliničkim ispitivanjima se provodilo centralno testiranje na mutaciju BRAF V600 uz pomoć testa za detekciju BRAF mutacije na najnovijim dostupnim tumorskim uzorcima. Primarni tumor ili tumor s mjesta metastaze testiran je uz pomoć validiranog testa lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) koji je razvila kompanija Response Genetics Inc. Taj je test posebno osmišljen da razlikuje mutacije V600E i V600K. U ispitivanju su mogli sudjelovati samo bolesnici s tumorima pozitivnima na BRAF mutaciju V600E ili V600K.

Nakon toga su svi uzorci prikupljeni u bolesnika ponovno testirani primjenom validiranog testa kompanije bioMerieux (bMx) THxID BRAF, koji nosi oznaku CE. Taj bioMerieuxov THxID BRAF test je alel-specifični PCR test koji se provodi na DNK izoliranoj iz tumorskog tkiva fiksiranog formalinom i uklopljenog u parafin (engl. *formalin-fixed, paraffin-embedded*, FFPE). Test je osmišljen tako da s visokom osjetljivošću otkrije BRAF mutacije V600E i V600K (do 5% sekvence V600E i V600K na pozadini sekvence divljeg tipa s DNK dobivene iz FFPE tkiva). Neklinička i klinička ispitivanja s retrospektivnim dvosmjernim Sangerovim sekvencijskim analizama pokazala su da ovaj test s manjom osjetljivošću otkriva i manje čestu BRAF mutaciju V600D te mutaciju V600E/K601E. Iz uzoraka iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja (N=876) koji su bili pozitivni na mutaciju prema THxID BRAF testu i kasnije su sekvencionirani primjenom referentne metode, specifičnost testa iznosila je 94%.

Farmakodinamički učinci

Trametinib je suprimirao nivoe fosforiliziranog ERK u ćelijskim linijama melanoma s BRAF mutacijom i modelima s ksenotransplantatom melanoma.

U bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF i NSAR mutacije, primjena trametiniba izazvala je o dozi ovisne promjene tumorskih biohemijskih markera, uključujući inhibiciju fosforiliziranog ERK, inhibiciju Ki67 (markera ćelijske proliferacije) i povećanje nivoa p27 (markera apoptoze). Srednja vrijednost koncentracija trametiniba primijećena nakon ponovljene primjene doze od 2 mg jedanput na dan premašuje ciljnu koncentraciju tokom 24-satnog intervala doziranja u pretkliničkim ispitivanjima, čime omogućuju održanu inhibiciju MEK signalnog puta.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neresektibilni ili metastatski melanom

U kliničkim su ispitivanjima ispitivani samo bolesnici s kožnim melanomom. Nije ocijenjena djelotvornost u bolesnika s melanomom oka ili sluznice.

- *Trametinib u kombinaciji s dabrafenibom*

Bolesnici koji se prethodno nisu liječili

Djelotvornost i sigurnost preporučene doze trametiniba (2 mg jedanput na dan) u kombinaciji s dabrafenibom (150 mg dvaput na dan) za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom proučavale su se u dva ispitivanja faze III i jednom potpornom ispitivanju faze I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem se poredila kombinacija dabrafeniba i trametiniba s dabrafenibom i placebom u prvoj liniji liječenja za ispitanike s neoperabilnim (stadij IIIc) ili metastatskim (stadij IV) melanomom kože pozitivnim na BRAF V600E/K mutaciju. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je preživljavanje bez progresije (eng. *progression-free survival*, PFS), a ključna mjera sekundarnog ishoda ukupno preživljavanje (eng. *overall survival*, OS). Ispitanici su bili stratificirani prema nivou laktat dehidrogenaze (LDH) (> gornje granice normale (GGN) naspram ≤ GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

Randomizirano je ukupno 423 ispitanika u omjeru 1:1 na kombinaciju (N=211) ili na dabrafenib (N=212). Ispitanici su većinom bili bijele rase (>99%) i muškarci (53%), medijana starosti od 56 godina (28% je imalo ≥ 65 godina). Većina ispitanika imala je bolest stadija IVM1c (67%). Većina je ispitanika imala LDH ≤ GGN (65%), funkcionalni status 0 (72%) prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi, (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) i visceralnu bolest (73%) na početku. Većina ispitanika imala je BRAF V600E mutaciju (85%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u Tabeli 6. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za grupu koja je primala kombinaciju bio je približno 7 mjeseci duži od onog za monoterapiju dabrafenibom (25,8 mjeseci naspram 18,7 mjeseci) sa 5-godišnjim stopama preživljenja od 32% za grupu koja je primala kombinaciju naspram 27% za monoterapiju dabrafenibom (tablica 6, slika 1). Čini se da

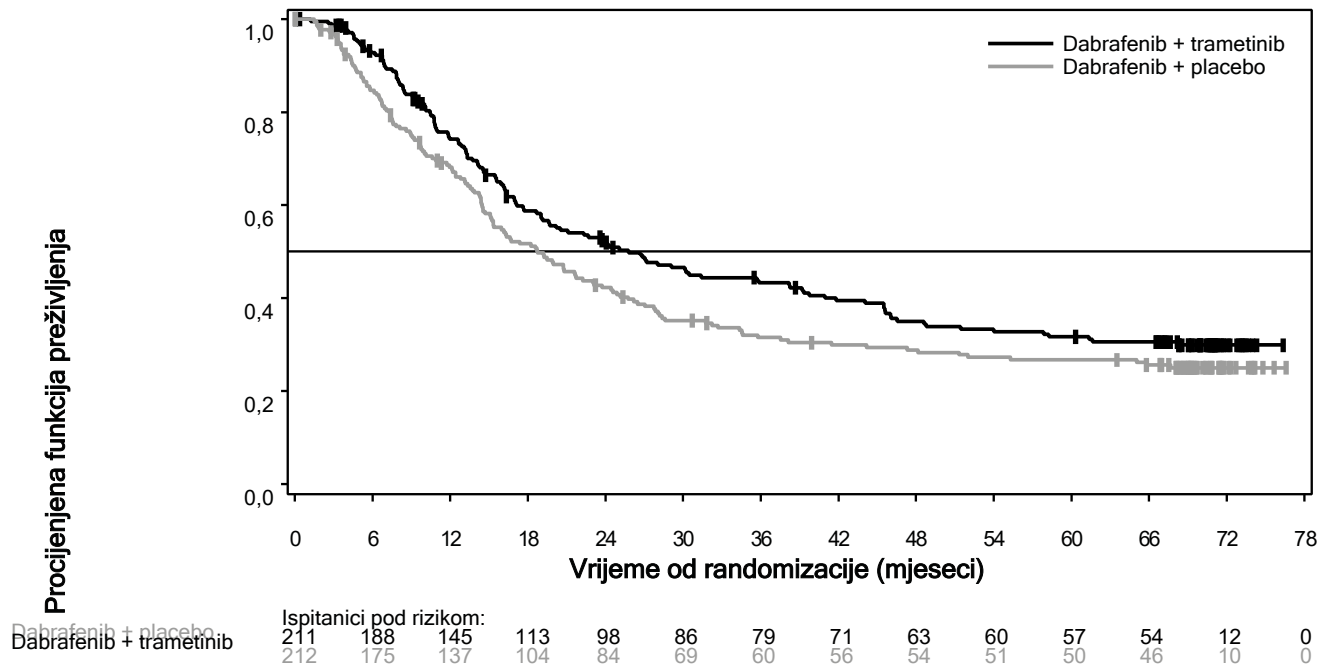
se Kaplan Meierova krivulja OS-a stabilizira od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 1). Za bolesnike koji su imali normalan nivo laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 40% (95% CI: 31,2; 48,4) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 33% (95% CI: 25,0; 41,0) u grupi koja je primala monoterapiju dabrafenibom, a za bolesnike koji su imali povišenu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 8,4; 26,0) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 14% (95% CI: 6,8; 23,1) u grupi koja je primala monoterapiju dabrafenibom.

Tabela 6 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK115306 (COMBI d)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 12. januar 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 10. decembar 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,1 (19,2; ND)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-vrijednost	0,011		NP	
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)	Dabrafenib + trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)	
Na 1 godinu	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Na 2 godine	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Na 3 godine	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Na 4 godine	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Na 5 godina	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljavanja za ispitivanje MEK115306 (ITT populacija)



Poboljšanja za mjeru primarnog ishoda PFS bila su održana tokom 5-godišnjeg vremenskog okvira u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa monoterapijom dabrafenibom. Poboljšanja su također uočena za stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i duže trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) bilo je uočeno u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa monoterapijom dabrafenibom (Tabela 7).

Tabela 7 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK115306 (COMBI-d)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 26. august 2013.)		Ažurirana analiza (završni datum za podatke: 12. januar 2015.)		5 godišnja analiza (završni datum za podatke: 10. decembar 2018.)	
Mjera ishoda	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						
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Omjer hazarda (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P vrijednost	0,035		<0,001 ^f		NP	
ORR^b % (95% CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Razlika u ORR-u (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NP	
P vrijednost	0,0015		0,0014 ^f		NP	
Medijan trajanja odgovora ^c (mjeseci) (95% CI)	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 - Preživljavanje bez progresije (procjena ispitivača) b - Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelimični odgovor c - Trajanje odgovora d - U vrijeme izvješćivanja većina (≥ 59%) odgovora koje je procijenio ispitivač bila je još u tijeku e - Razlika u ORR-u izračunata na osnovu rezultata za ORR koji nije bio zaokružen f - Ažurirana analiza nije unaprijed planirana i p-vrijednost nije bila prilagođena za višestruko ispitivanje ND = Nije dostignuto NP = Nije primjenjivo						

MEK116513 (COMBI-v):

Ispitivanje MEK116513 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III s 2 grupe u kojem se poredila kombinovana terapija dabrafenibom i trametinibom s monoterapijom vemurafenibom kod neresektabilnog ili metastatskog melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bio je OS uz ključnu mjeru sekundarnog ishoda PFS. Ispitanici su bili stratificirani prema razini laktat dehidrogenaze (LDH) (> gornje granice normale (GGN) naspram ≤ GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

Randomizirano je ukupno 704 ispitanika u omjeru 1:1 ili na kombinaciju ili na vemurafenib.

Ispitanici su većinom bili bijele rase (>96%) i muškarci (55%), uz medijan starosti od 55 godina (24% imalo je ≥65 godina). Većina ispitanika imala je bolest stadija IV M1c (61% ukupno). Većina ispitanika imala je LDH ≤ GGN (67%), funkcionalni status ECOG 0 (70%) i visceralnu bolest (78%) na početku. Ukupno je 54% ispitanika imalo <3 mjesta bolesti na početku. Većina je ispitanika imala melanom s pozitivnom BRAF V600E mutacijom (89%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u tabeli 8. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za grupu koja je primala kombinaciju bio je približno 8 mjeseci duži od onog za monoterapiju vemurafenibom (26,0 mjeseci naspram 17,8 mjeseci) sa 5-godišnjim stopama preživljenja od 36% za grupu koja je primala kombinaciju naspram 23% za monoterapiju vemurafenibom (tabela 8, slika 2). Čini se da se Kaplan Meierova krivulja OS-a stabilizira od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 2). Za bolesnike koji su imali normalan nivo laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 46% (95% CI: 38,8; 52,0) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 28% (95% CI: 22,5; 34,6) u grupi koja je primala monoterapiju vemurafenibom, a za bolesnike koji su imali povišen nivo laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 9,3; 23,3) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 10% (95% CI: 5,1; 17,4) u grupi koja je primala monoterapiju vemurafenibom.

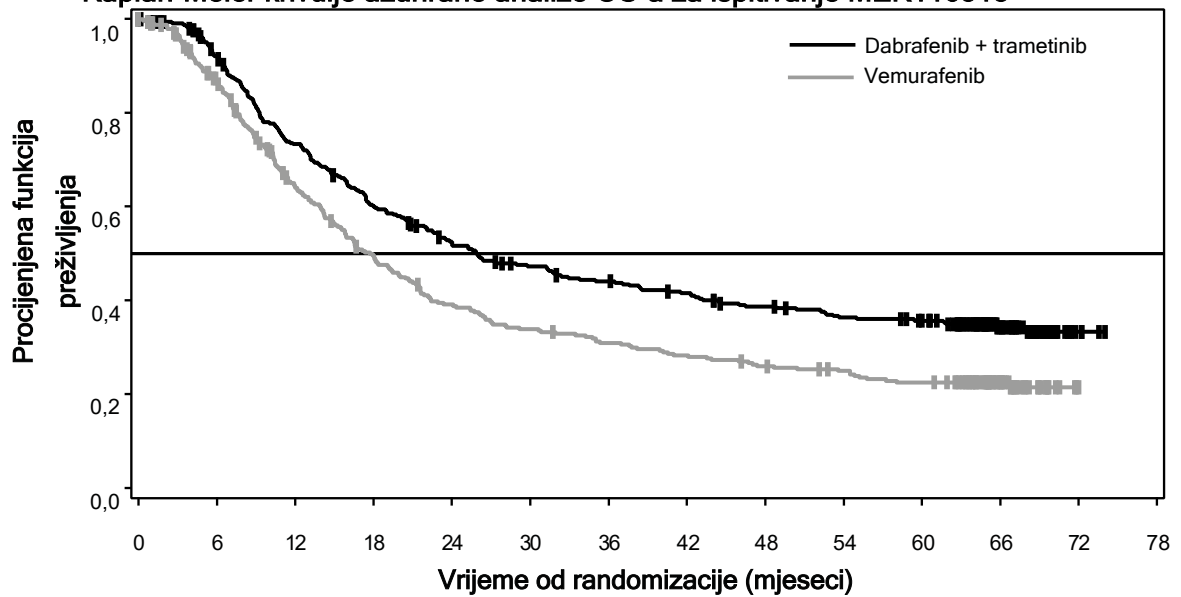
Tabela 8 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK116513 (COMBI v)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 13. mart 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 08. oktobar 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,6 (22,6; ND)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Prilagođen omjer hazarda (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-vrijednost	< 0,001		NP	
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)	Dabrafenib + trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Na 1 godinu	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Na 2 godine	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Na 3 godine	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Na 4 godine	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Na 5 godina	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo

Slika 2

Kaplan-Meier krivulje ažurirane analize OS-a za ispitivanje MEK116513



Ispitanici pod rizikom:

Dabrafenib + trametinib	352	311	246	201	171	151	140	130	118	109	104	49	4	0
Vemurafenib	352	287	201	154	120	104	94	86	78	72	65	30	1	0

Poboljšanja za mjeru sekundarnog ishoda PFS bila su održana tokom 5-godišnjeg vremenskog okvira u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa monoterapijom vemurafenibom. Poboljšanja su također uočena za ORR i duži DoR bio je uočen u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa monoterapijom vemurafenibom (Tabela 9).

Tabela 9 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK116513 (COMBI-v)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 17. april 2014.)		5-godišnja analiza (završni datum za podatke: 08. oktobar 2018.)	
Mjera ishoda	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P vrijednost	< 0,001		NP	
ORR^b % (95% CI)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Razlika u ORR-u (95% CI)	13 (5,7; 20,2)		NP	
P vrijednost	0,0005		NP	
Trajanje odgovora (mjeseci)^c Medijan (95% CI)	13,8 ^d (11,0; NP)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a - Preživljenje bez progresije (procjena ispitivača) b - Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelomični odgovor c - Trajanje odgovora d - U vrijeme izvješćivanja većina (59% za dabrafenib+trametinib i 42% za vemurafenib) odgovora koje je procijenio ispitivač bila je još u tijeku ND = Nije dostignuto NP = Nije primjenjivo				

Prethodna terapija BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci u bolesnika koji su uzimali kombinaciju trametiniba s dabrafenibom u kojih je došlo do progresije tokom prethodne terapije BRAF inhibitorom.

Dio B ispitivanja BRF113220 uključivao je kohortu od 26 bolesnika u kojih je došlo do progresije tokom terapije BRAF inhibitorom. Kombinacija trametiniba 2 mg jedanput na dan i dabrafeniba 150 mg dvaput na dan pokazala je ograničenu kliničku aktivnost u bolesnika u kojih je došlo do progresije tokom terapije BRAF inhibitorom (vidjeti dio 4.4). Potvrđena stopa odgovora prema procjeni ispitivača bila je 15% (95% CI: 4,4, 34,9), a medijan PFS-a bio je 3,6 mjeseci (95% CI: 1,9, 5,2). Slični su rezultati bili uočeni u 45 bolesnika koji su prešli s monoterapije dabrafenibom na kombinaciju trametinib 2 mg jedanput na dan i dabrafenib 150 mg dvaput na dan u Dijelu C ovog ispitivanja. U tih bolesnika uočena je potvrđena stopa odgovora od 13% (95% CI: 5,0, 27,0)

uz medijan PFS-a od 3,6 mjeseci (95% CI: 2, 4).

Bolesnici s metastazama na mozgu

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom bile su proučavane u nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II s više centara (ispitivanje COMBI-MB) u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju koji je metastazirao u mozak. Ukupno 125 bolesnika bilo je uključeno u četiri kohorte:

- Kohorta A: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta B: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu s prethodnom lokalnom terapijom usmjerenom na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta C: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/K/R mutacijom s asimptomatskim metastazama na mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta D: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/E/K/R mutacijom sa simptomatskim metastazama u mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1 ili 2.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bio je intrakranijalni odgovor u Kohorti A, definisan kao postotak bolesnika s potvrđenim intrakranijalnim odgovorom, određen pomoću modificiranog „Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora“, verzija 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST*), a prema procjeni ispitivača. Intrakranijalni odgovori u Kohortama B, C i D prema procjeni ispitivača bili su mjere sekundarnog ishoda ispitivanja. Zbog male veličine uzoraka koja se vidi po širokom 95% CI, rezultate Kohorti B, C i D treba oprezno interpretirati. Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tabeli 10.

Tabela 10 Podaci o djelotvornosti prema procjeni ispitivača u ispitivanju COMBI-MB

Mjere ishoda/ procjena	Populacija svih liječenih bolesnika			
	Kohorta A N=76	Kohorta B N=16	Kohorta C N=16	Kohorta D N=17
Stopa intrakranijalnog odgovora, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Trajanje intrakranijalnog odgovora, medijan, mjeseci (95% CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Stopa ukupnog odgovora, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Preživljenje bez progresije bolesti, medijan, mjeseci (95% CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Ukupno preživljenje, medijan, mjeseci (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; ND)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = interval pouzdanosti ND = nije dostignuto				

- Monoterapija trametinibom

Bolesnici koji prethodno nisu liječeni

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u bolesnika oboljelih od neresektabilnog ili metastatskog melanoma s BRAF mutacijom (V600E i V600K) ocijenjene su u randomiziranom otvorenom ispitivanju faze III (MEK114267) [METRIC]. U bolesnika je bilo potrebno odrediti status mutacije BRAF V600.

Bolesnici (N=322) koji prethodno nisu bili liječeni ili su možda primili jedno prethodno hemoterapijsko liječenje za metastatsku bolest [populacija koju se namjeravalo liječiti (engl. *Intent to Treat*, ITT)] randomizirani su u omjeru 2:1 da primaju trametinib u dozi od 2 mg jedanput na dan ili hemoterapiju (dakarbazin u dozi od 1000 mg/m² svaka 3 sedmice ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m² svake 3 sedmice). Svi bolesnici su liječeni do progresije bolesti, smrti ili povlačenja iz ispitivanja.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je ocijeniti djelotvornost trametiniba u poređenju s hemoterapijom s obzirom na PFS u bolesnika s uznapredovalim/metastatskim melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju V600E/K i bez moždanih metastaza u anamnezi (N=273), koji su se smatrali primarnom populacijom za ispitivanje djelotvornosti. Mjere sekundarnog ishoda bile PFS u ITT populaciji te OS, ORR i DoR u primarnoj populaciji za ispitivanje djelotvornosti i ITT populaciji. Bolesnici u grupi koja je primala hemoterapiju mogli su preći u grupu liječenu trametinibom nakon nezavisne potvrde progresije bolesti. Među bolesnicima s potvrđenom progresijom bolesti u grupi liječenoj hemoterapijom, ukupno je 51 (47%) bolesnik prešao u grupu koja je primala trametinib.

Početne karakteristike bile su ravnomjerno raspoređene među liječenim grupama u primarnoj populaciji za ispitivanje djelotvornosti i ITT populaciji. U ITT populaciji je 54% bolesnika bilo muškoga spola i svi su bili bijelci. Medijan dobi iznosio je 54 godine (22% bolesnika bilo je u dobi ≥65 godina); svi su bolesnici imali ECOG status 0 ili 1; a 3% bolesnika imalo je moždane metastaze u anamnezi. Većina bolesnika (87%) u ITT populaciji imala je BRAF mutaciju V600E i 12% bolesnika imalo je BRAF mutaciju V600K. Većina bolesnika (66%) prethodno nije primala hemoterapiju za uznapredovalu ili metastatsku bolest.

Rezultati za djelotvornost u primarnoj populaciji za ispitivanje djelotvornosti bili su u skladu s onima u ITT populaciji; stoga su u Tabeli 11 prikazani samo rezultati za djelotvornost u ITT populaciji. Kaplan-Meierove krivulje OS-a prema ocjeni ispitača (*post-hoc* analiza, 20. svibnja 2013.) prikazane su na slici 3.

Tabela 11 Rezultati za djelotvornost prema ocjeni ispitivača (ITT populacija)

Mjera ishoda	Trametinib (N=214)	Hemoterapija ^a (N=108)
Preživljavanje bez progresije bolesti		
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Omjer rizika (95% CI) <i>P</i> - vrijednost	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Stopa ukupnog odgovora (%)	22	8
ITT (engl. <i>Intent to Treat</i>) = populacija koju se namjeravalo liječiti; PFS (engl. <i>Progression-free survival</i>) = preživljavanje bez progresije bolesti; CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti.		
^a Hemoterapija je uključivala bolesnike koji su primali dakarbazin (DTIC) u dozi od 1000 mg/m ² svake 3 sedmice ili paklitaksel u dozi od 175 mg/m ² svake 3 sedmice.		

Rezultat preživljavanja bez progresije bolesti bio je konzistentan u podgrupi bolesnika s melanomom pozitivnim na mutaciju V600K (HR=0,50 [95% CI: 0,18; 1,35], p=0,0788).

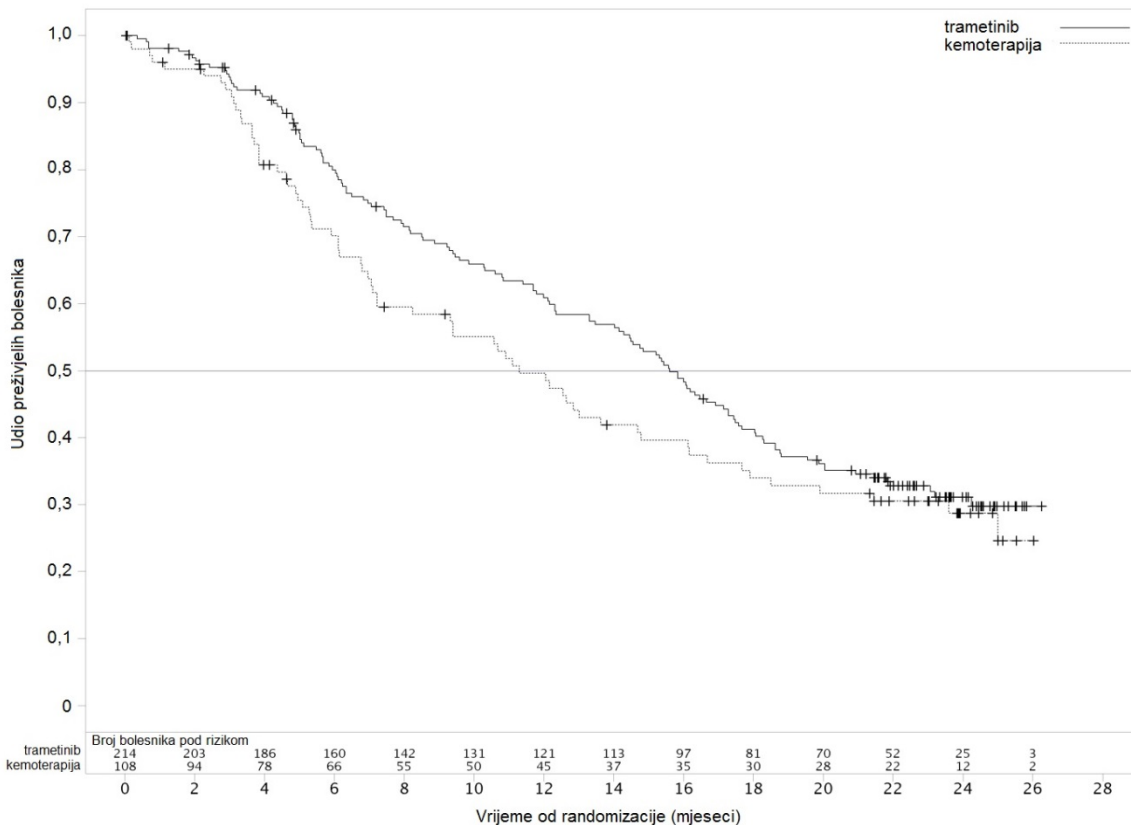
Provedena je dodatna analiza OS-a na osnovu podataka prikupljenih zaključno s 20. maja 2013., vidjeti tabelu 12.

Do oktobra 2011. u drugu je grupu prešlo 47% ispitanika, a do maja 2013. to je učinilo njih 65%.

Tabela 12 Podaci o preživljavanju iz primarne i post-hoc analize

Završni datumi prikupljanja podataka	Liječenje	Broj umrlih (%)	Medijan OS-a u mjesecima (95% CI)	Omjer rizika (95% CI)	Postotak preživljavanja nakon 12 mjeseci (95% CI)
26. oktobar 2011.	Hemoterapija (n=108)	29 (27)	ND	0,54 (0,32; 0,92)	ND
	Trametinib (n=214)	35 (16)	ND		ND
20. maj 2013.	Hemoterapija (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=nije dostignuto					

Slika 3 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljavanja (ad hoc analiza, 20. maja 2013.)



Prethodna terapija BRAF inhibitorom

U ispitivanju faze II s jednom grupom, koje je osmišljeno je kako bi se procijenile stopa objektivnog odgovora, sigurnost i farmakokinetika nakon primjene trametiniba u dozi od 2 mg jedanput na dan u bolesnika s metastatskim melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju V600E, V600K ili V600D (MEK113583), uključene su dvije odvojene kohorte: Kohorta A: bolesnici koji su prethodno liječeni BRAF inhibitorom, samim ili u kombinaciji s drugim ranijim terapijama; Kohorta B: bolesnici koji su prethodno primili najmanje jednu hemoterapiju ili imunoterapiju, ali nisu liječeni BRAF inhibitorom.

U kohorti A ovoga ispitivanja, trametinib nije pokazao kliničku aktivnost u bolesnika u kojih je nastupila progresija tokom prethodne terapije BRAF inhibitorom.

Adjuvantno liječenje melanoma stadija III

BRF115532 (COMBI-AD)

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom je ispitivana u fazi III mutlicentričnog, randomiziranog dvostruko-slijepog, placebo-kontrolisanog ispitivanja u bolesnika sa stadijem III (Stadij IIIA [metastaza na limfnim čvorovima >1 mm], IIIB, ili IIIC) kožnog melanoma s BRAF V6000 E/K mutacijom, nakon kompletne resekcije.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 da primaju ili kombinovanu terapiju (dabrafenib 150 mg

dva put dnevno i trametinib 2 mg jednom dnevno) ili dva placeba tokom perioda od 12 mjeseci. Uključivanje je zahtijevalo kompletnu resekciju melanoma s kompletnom limfadenotomijom unutar 12 sedmica prije randomizacije. Nije bilo dozvoljeno bilo kakvo prethodno sistemsko liječenje protiv karcinoma, uključujući radioterapiju. Bolesnici s prethodnim malignitetom u anamnezi su mogli biti uključeni, ukoliko su bili bez prisustva bolesti tokom najmanje 5 godina. Bolesnici s malignitetima s potvrđenim aktivirajućim RAS mutacijama nisu mogli biti uključeni. Bolesnici su stratificirani prema BRAF statusu mutacije (V600E naspram V600K) i stadiju bolesti prije operacije uz korištenje 7. izdanje AJCC (eng. *American Joint Committee on Cancer*) sistema stepenovanja melanoma (engl. *7th edition Melanoma Staging System*) (Prema podstadijima bolesti unutar stadija III) koji pokazuje različite nivoe zahvaćenosti limfnih čvorova te primarne veličine tumora i ulceracije). Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je preživljavanje bez relapsa (eng. *relapse-free survival*, RFS), ocijenjeno od strane istraživača a definisano kao vrijeme od randomizacije do povratka bolesti ili smrti bilo kog uzroka. Radiološka procjena tumora se vršila svaka 3 mjeseca tokom prve dvije godine i svakih 6 mjeseci nakon toga, do pojave prvog relapsa. Mjere sekundarnog ishoda uključuju ukupno preživljavanje (OS; ključna sekundarna mjera ishoda), nepojavljivanje relapsa (eng. *freedom from relapse*, FFR) i preživljenje bez pojave udaljenih metastaza (eng. *distant metastasis-free survival*, DMFS).

Ukupno 870 bolesnika je randomizovano na kombinovanu terapiju (n=438) i placebo (n=432). Većina bolesnika su bili bijelci (99%) i muškarci (55%) uz medijan dobi od 51 godine (18% je bilo ≥ 65 godina). Ispitivanje je uključilo bolesnike sa svim sub-stadijima stadija III bolesti prije resekcije; 18% ovih bolesnika je imalo zahvaćenost limfnih čvorova uočljivu samo mikroskopom i nisu imali primarnu ulceraciju tumora. Većina bolesnika je imala BRAF V600E mutaciju (91%).

Medijan trajanja praćenja u vrijeme primarne analize je bio 2.83 godine u dabrafenib i trametinib kombinovanoj grupi i 2.75 godina u placebo grupi.

Rezultati primarne analize RFS su predstavljeni na Tabeli 13. Ispitivanje je pokazalo statistički značajnu razliku za primarni ishod RFS-a prema procjeni ispitivača između ispitivanih grupa, sa medijanom RFS od 16.6 mjeseci za placebo grupu i još nije postignut za grupu sa kombinovanom terapijom (HR: 0.47; 95% CI: (0.39, 0.58); $p=1.53 \times 10^{-14}$). Uočeni RFS benefit je konzistentno pokazan među podgrupama bolesnika, uključujući godine, spol i rasu. Rezultati su također konzistentni kroz stratifikacijske faktore za stadij bolesti i tip BRAF V600 mutacije.

Tabela 13 RFS rezultati prema procjeni istraživača za Ispitivanje BRF115532 (COMBI-AD primarna analiza)

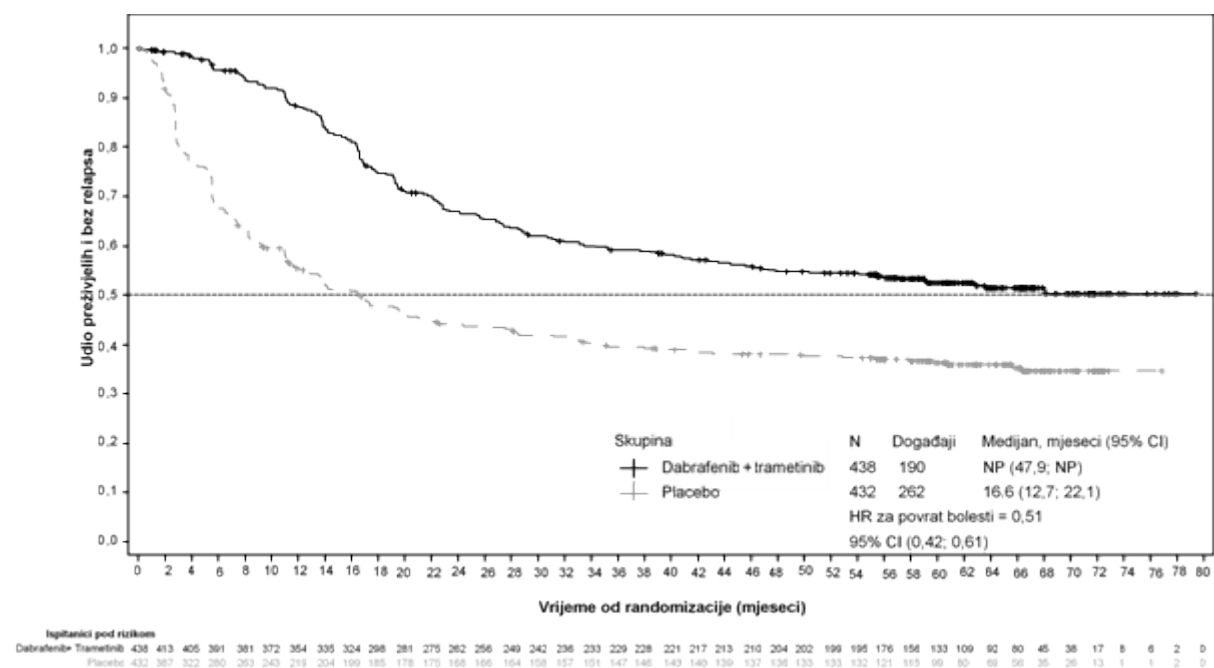
RFS parameter	Dabrafenib + trametinib N=438	Placebo N=432
Broj događaja, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Rekurencija	163 (37%)	247 (57%)
Relapsirana s udaljenimmetastazama	103 (24%)	133 (31%)
Smrt	3 (<1%)	1 (<1%)
Medijan (mjeseci) (95% CI)	NE (44.5, NE)	16.6 (12.7, 22.1)
Omjer rizika (HR) ^[1] (95% CI)	0.47 (0.39, 0.58)	
p-vrijednost ^[2]	1.53×10 ⁻¹⁴	
1-godišnja stopa (95% CI)	0.88 (0.85; 0.91)	0.56 (0.51; 0.61)
2- godišnja stopa (95% CI)	0.67 (0.63; 0.72)	0.44 (0.40; 0.49)
3- godišnja stopa (95% CI)	0.58 (0.54; 0.64)	0.39 (0.35; 0.44)

[1] Omjer rizika (HR) je dobiven iz stratificiranog Pike modela.

[2] P-vrijednost je dobivena iz dvostranog stratificiranog logrank testa (faktori stratifikacije su bili stadij bolesti - IIIA vs. IIIB vs. IIIC - and BRAF V600 tip mutacije - V600E vs. V600K)
NE = nije moguće procijeniti

Na osnovu ažuriranih podataka s dodatih 29 mjeseci praćenja u poređenju s primarnom analizom (minimalno praćenje 59 mjeseci), RFS benefit je održan s procijenjenim HR od 0.51 (95% CI: (0.42, 0.61) (Slika 4). 5 godišnja stopa RFS a bila je 52% (95% CI: 48, 58) u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa 36% (95% CI: 32, 41) u grupi koja je primala placebo.

Slika 4 Kaplan-Meier RFS krivulja za Ispitivanje BBRF1125532 (ITT populacija)



U vrijeme završne analize OS-a, medijan trajanja praćenja bio je 8,3 godine u grupi koja je primala kombinaciju i 6,9 godina u grupi koja je primala placebo. Primijećena razlika u OS-u nije bila statistički značajna (HR: 0,80; 95% CI: 0,62; 1,01) sa 125 događaja (29%) u grupi koja je primala kombinaciju i 136 događaja (31%) u grupi koja je primala placebo. Procijenjene 5 godišnje stope OS-a bile su 79% u grupi koja je primala kombinaciju i 70% u grupi koja je primala placebo, a procijenjene 10 godišnje stope OS-a bile su 66% u grupi koja je primala kombinaciju i 63% u grupi koja je primala placebo.

Rak pluća nemalih ćelija

Ispitivanje BRF113928

Djelotvornost i sigurnost trametiniba u kombinaciji s dabrafenibom ispitivane su u multicentričnom, nerandomizovanom, otvorenom ispitivanju faze II s tri kohorte, u koje su bili uključeni bolesnici s NSCLC-om stadija IV s BRAF V600E mutacijom. Primarna mjera ishoda bio je ORR određen pomoću RECIST 1.1 prema procjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda uključivale su DoR, PFS, OS, sigurnost i populacijsku farmakokinetiku. ORR, DoR i PFS procijenio je i nezavisni odbor za procjenu u sklopu analize osjetljivosti.

Kohorte su bile uključene sekvencijski:

- Kohorta A: monoterapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan), uključeno 84 bolesnika. 78 bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju za svoju metastatsku bolest.
- Kohorta B: kombinovana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), uključeno 59 bolesnika. 57 bolesnika imalo je 1-3 linije prethodne sistemske terapije za svoju metastatsku bolest. 2 bolesnika nije prethodno primalo sistemsku terapiju i bilo je uključeno u analizu za bolesnike uključene u Kohortu C.
- Kohorta C: kombinovana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), 34 bolesnika. Svi su bolesnici primali ispitivani lijek kao prvu liniju terapije za metastatsku bolest.

Od ukupno 93 bolesnika koliko ih je bilo uključeno u kohorte B i C koje su primale kombinovanu terapiju, većina su bili bijelci (>90%), sa sličnim omjerom žena u odnosu na muškarce (54% naspram 46%), uz medijan dobi od 64 godine u bolesnika na drugoj ili višoj liniji terapije, te 68 godina u bolesnika na prvoj liniji. Većina bolesnika (94%) uključenih u kohorte liječene kombinovanom terapijom imala je ECOG funkcionalni status od 0 ili 1. 26 (28%) nikada nije pušilo. Većina bolesnika imala je neskvamoznu histologiju. U prethodno liječenoj populaciji, 38 bolesnika (67%) imalo je jednu liniju antitumorske sistemske terapije za metastatsku bolest.

U vrijeme primarne analize, ORR kao primarna mjera ishoda prema procjeni ispitivača u populaciji na prvoj liniji terapije bio je 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a u prethodno liječenoj populaciji bio je 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Tim je postotcima postignuta statistička značajnost za odbacivanje nulte hipoteze da je ORR za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom za ovu populaciju s NSCLC-om iznosio manje od 30% ili 30%. Rezultati za ORR koje je procijenio neovisni odbor za procjenu bili su u skladu s procjenom ispitivača. Završna analiza djelotvornosti provedena 5 godina nakon prve doze posljednjeg ispitanika prikazana je u Tabeli 14.

Tabela 14 Sažetak djelotvornosti u kohortama na kombinovanom načinu liječenja na osnovu procjene ispitivača i nezavisne radiološke procjene

Mjera ishoda	Analiza	Kombinacija u 1. liniji N=36 ¹	Kombinacija u 2. i višim linijama N=57 ¹
Ukupni potvrđeni odgovor n (%) (95% CI)	Od strane ispitivača	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Od strane Nezavisnog odbora za procjenu	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Medijan DoR-a Mjeseci (95% CI)	Od strane ispitivača	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Od strane Nezavisnog odbora za procjenu	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medijan PFS-a Mjeseci (95% CI)	Od strane ispitivača	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Od strane Nezavisnog odbora za procjenu	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medijan OS-a Mjeseci (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ završni datum za podatke: 7. januar 2021.			

Ostala ispitivanja - analiza zbrinjavanja pireksije

Ispitivanje CPDR001F2301 (COMBI-i) i ispitivanje CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pireksija je uočena kod bolesnika liječenih kombinovanom terapijom dabrafenib i trametinib. U početnim registracijskim ispitivanjima za kombinovanu terapiju kod neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-d i COMBI-v; ukupni N=559) i kod adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-AD, N=435) bilo je preporučeno privremeno prekinuti samo dabrafenib u slučaju pireksije (vrućica $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). U sljedeća dva ispitivanja neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-i kontrolna skupina, N=264) i adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-Aplus, N=552), savjetovan je privremeni prekid oba lijekova kada je bolesnikova tjelesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), ili kod prvog simptoma pireksije (COMBI-i; COMBI-Aplus za recidivirajuću pireksiju). U COMBI-i i COMBI-Aplus bila je manja incidencija pireksije 3./4. stepena, komplikovane pireksije, hospitalizacije zbog ozbiljne pireksije kao štetnog događaja od posebnog interesa (engl. *adverse events of special interest*, AESI) uslijed ozbiljne pireksije, vremena provedenog u AESI-jima uslijed pireksije, te trajnog prekida primjene oba lijekova zbog AESI-ja uslijed pireksije (posljednje navedeno samo kod adjuvantnog liječenja) u poređenju s COMBI-d, COMBI-v i COMBI-AD. Ispitivanje COMBI-Aplus postiglo je svoju primarnu mjeru ishoda s objedinjenom stopom od 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) za pireksiju 3./4. stepena, hospitalizacije zbog pireksije ili trajnog prekida primjene lijeka zbog pireksije u poređenju sa

20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) za kontrolu iz prethodnog ispitivanja (COMBI-AD).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja trametiniba u svim podgrupama pedijatrijske populacije za melanom i maligne neoplazme (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Trametinib se nakon peroralne primjene apsorbira s medijanom vremena do postizanja maksimalnih koncentracija od 1,5 sata nakon doziranja. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti jedne doze od 2 mg u obliku tablete iznosi 72% u odnosu na intravensku (i.v.) mikrodozu. Povećanje izloženosti (C_{max} i AUC) nakon ponovljenog doziranja bilo je proporcionalno dozi. Nakon primjene doze od 2 mg jedanput na dan, u stanju dinamičke ravnoteže geometrijske srednje vrijednosti C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ i koncentracije prije primjene doze iznosile su 22,2 ng/ml, 370 ng*hr/ml odnosno 12,1 ng/ml, uz nizak omjer maksimalne i najniže vrijednosti (1,8). Varijabilnost među ispitanicima u stanju dinamičke ravnoteže bila je mala (<28%).

Trametinib se kumulira s ponovljenim dnevnim dozama sa srednjom vrijednošću omjera kumulacije od 6,0 pri dozi od 2 mg jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 15. dana.

Primjena jedne doze trametiniba uz visokokaloričan obrok, s visokim udjelom masti smanjila je C_{max} za 70%, a AUC za 10%, u odnosu na primjenu natašte (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Distribucija

Vežanje trametiniba za ljudske proteine plazme iznosi 97,4%. Volumen distribucije trametiniba iznosi približno 1200 l, što je izmjereno nakon primjene intravenske mikrodoze od 5 µg.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* su pokazala da se trametinib prvenstveno metabolizira deacetilacijom, bilo samom, bilo uzuz monoooksigenaciju. Deacetilirani metabolit se dalje metabolizira glukuronidacijom. Oksidacija putem CYP3A4 smatra se sporednim metaboličkim putem. Deacetilacija je posredovana karboksilesterazama (1b, 1c i 2, s mogućim doprinosima i drugih hidrolitičkih enzima.

Nakon jednokratnog i ponovljenog doziranja trametiniba, glavni cirkulirajući spoj u plazmi je trametinib u obliku ishodišne supstance.

Eliminacija

Prosječan terminalni poluživot nakon primjene jedne doze iznosi 127 sati (5,3 dana). Klirens trametiniba iz plazme nakon intravenske primjene iznosi 3,21 l/h.

Nakon primjene jedne radioaktivno označene doze trametiniba u obliku otopine, pronađena je

mala količina ukupne doze nakon 10-dnevnog razdoblja prikupljanja (<50%), što je posljedica dugog poluživota eliminacije. Spojevi koji potječu od lijeka su pretežno izlučeni u stolicu (> 80% pronađene radioaktivnosti), i manjim dijelom u mokraću (<19%) Manje od 0,1% izlučene doze pronađeno je u obliku ishodišne supstance u mokraći.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Populacijska farmakokinetička analiza te podaci iz ispitivanja kliničke farmakologije kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre ili s blagim, umjerenim ili velikim povišenjem bilirubina i/ili AST-a (prema klasifikaciji Nacionalnog instituta za rak [engl. *National Cancer Institute*, NCI]) pokazuju da funkcija jetre nema značajan uticaj na klirens trametiniba nakon peroralne primjene.

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na nizak nivo izlučivanja trametiniba putem bubrega, nije vjerovatno da bi oštećenje funkcije bubrega moglo imati klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku trametiniba. Farmakokinetika trametiniba okarakterizirana je na osnovu populacijske farmakokinetičke analize u 223 bolesnika s blagim i 35 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega uključenih u klinička ispitivanja trametiniba. Blago i umjereno oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na izloženost trametinibu (<6% u svakoj grupi). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize (u rasponu od 19 do 92 godine), dob nije imala klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku trametiniba. Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika u dobi ≥ 75 godina su ograničeni (vidjeti dio 4.8).

Rasa

Nema dovoljno podataka da bi se procijenio mogući učinak rase na farmakokinetiku trametiniba jer je kliničko iskustvo ograničeno na bijelu rasu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička izloženost trametinibu u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini u adolescenata bila je unutar raspona onih zabilježenih u odraslih bolesnika.

Tjelesna težina i spol

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da spol i tjelesna težina utječu na klirens trametiniba nakon peroralne primjene. Iako se predviđa da će izloženost biti veća u ispitanica ženskog spola i manje tjelesne težine nego u težih ispitanika muškog spola, nije vjerovatno da bi te razlike mogle biti klinički značajne i stoga nije potrebno prilagođavati dozu.

Interakcije s drugim lijekovima

Učinci trametiniba na enzime i prijenosnike koji metaboliziraju lijekove: *In vitro* i *in vivo* podaci pokazuju da nije vjerovatno da bi trametinib mogao utjecati na farmakokinetiku drugih lijekova. *In*

in vitro ispitivanja pokazala su da trametinib nije inhibitor CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ni CYP3A4. Pokazalo se da trametinib *in vitro* djeluje kao inhibitor CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktor CYP3A4 te inhibitor prijenosnika OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp-a i BCRP-a. Međutim, s obzirom na nisku dozu i nisku kliničku sistemsku izloženost u odnosu na potentnost inhibicijske ili induksijske vrijednosti *in vitro*, smatra se da trametinib nije inhibitor niti induktor spomenutih enzima ili prijenosnika *in vivo*, iako je moguća prolazna inhibicija supstrata za BCRP u crijevu (vidjeti dio 4.5).

Učinci drugih lijekova na trametinib: *In vivo* i *in vitro* podaci pokazuju da nije vjerovatno da bi drugi lijekovi mogli utjecati na farmakokinetiku trametiniba. Trametinib nije supstrat za CYP enzime niti za prijenosnike BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, i MATE1. Trametinib je *in vitro* supstrat BSEP-a i efluksnog prijenosnika P-gp-a. Iako inhibicija BSEP-a vjerovatno ne utječe na izloženost trametinibu, povišeni nivoi trametiniba kod jake inhibicije jetrenog P-gp-a ne mogu se isključiti (vidjeti dio 4.5).

Efekti trametiniba na druge lijekove: učinak ponovljene doze trametiniba na farmakokinetiku kombinacije oralnih kontraceptiva, noretindrona i etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže, ocijenjen je u kliničkom ispitivanju koje se sastojalo od 19 pacijentica sa solidnim tumorima. Izloženost noretindronu povećala se za 20%, a izloženost etinilestradiolu bila je slična prilikom istovremene primjene sa trametinibom. Na osnovu ovih rezultata, ne očekuje se gubitak djelotvornosti hormonskih kontraceptiva kad se primjenjuju istovremeno sa trametinibom u monoterapiji.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti trametiniba. Trametinib nije bio genotoksičan u ispitivanjima u kojima su se procjenjivale reverzne mutacije bakterija, hromosomske aberacije u ćelijama sisavaca i mikronukleusi u koštanoj srži štakora.

Obzirom da je u ispitivanjima s primjenom ponovljenih doza primijećeno povećanje broja cističnih folikula i smanjenje broja žutih tijela u ženki štakora pri izloženostima manjima od kliničke izloženosti u ljudi na osnovu AUC-a, trametinib bi mogao štetno utjecati na plodnost žena.

Dodatno, u mladih štakora kojima je davan trametinib opaženo je smanjenje mase jajnika, neznatna kašnjenja u pojavi obilježja ženskog spolnog sazrijevanja (vaginalni otvor i povećana incidenca istaknutih terminalnih završetaka pupoljaka unutar mliječne žlijezde) i neznatna hipertrofija površine epitela maternice. Svi ovi učinci su bili reverzibilni nakon razdoblja bez liječenja i mogli su se pripisati farmakološkom učinku lijeka. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti na štakorima i psima u trajanju do 13 sedmica nisu primijećeni učinci liječenja na reproduktivna tkiva mužjaka.

U ispitivanjima embriofetalne razvojne toksičnosti na štakorima i kunićima trametinib je izazvao toksičnost za majku i razvojnu toksičnost. U štakora su primijećeni smanjena težina ploda i veći broj gubitaka nakon implantacije pri izloženostima koje su bile manje ili neznatno veće od kliničke izloženosti u ljudi na osnovu AUC-a. U ispitivanju embriofetalne razvojne toksičnosti u ženki kunića primijećeni su smanjena tjelesna težina ploda, povećan broj pobačaja, povećana incidencija nepotpunog okoštavanja i koštanih malformacija pri izloženostima koje su bile manje od kliničke izloženosti u ljudi na osnovu AUC-a.

U ispitivanjima s primjenom ponovljenih doza, učinci koji nastaju kao posljedica izloženosti

trametinibu primijećeni su uglavnom na koži, u probavnom sistemu, hematološkom sistemu, na kostima i u jetri. Većina ovih nalaza bila je reverzibilna nakon oporavka bez primjene lijeka. U štakora su primijećene hepatocelularna nekroza i povišene vrijednosti transaminaza nakon 8 sedmica primjene doze $\geq 0,062$ mg/kg/dan (približno 0,8 puta kliničke izloženosti u ljudi na osnovu AUC-a).

U miševa su nakon 3 sedmice primjene trametiniba u dozi $\geq 0,25$ mg/kg/dan (izloženost približno 3 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na osnovu AUC-a) primijećeni usporeni srčani otkucaji, smanjena težina srca i smanjena funkcija lijeve ventrikula bez histopatoloških promjena na srcu, koji su potrajali do 3 sedmice. U odraslih štakora se mineralizacija većeg broja organa povezivala s povišenim nivoom fosfora u serumu te je bila usko povezana s nekrozom srca, jetre i bubrega te plućnim krvarenjem pri izloženostima koje su bile usporedive s kliničkom izloženošću u ljudi. U štakora su primijećene hipertrofija epifizne ploče i povećanje koštane pregradnje, ali se ne očekuje da bi hipertrofija epifizne ploče mogla biti klinički značajna u odraslih ljudi. U štakora i pasa koji su primali trametinib u dozi jednako ili manjoj od kliničke izloženosti u ljudi primijećena je nekroza koštane srži, atrofija limfnog tkiva u timusu i limfnog tkiva pridruženog sluznici probavnog sistema te nekroza limfnog tkiva u limfnim čvorovima, slezeni i timusu, sve navedene pojave mogu oštetiti imunosnu funkciju. U mladih štakora opažena je povećana težina srca bez histopatoloških nalaza pri dozi od 0,35 mg/kg/dan (izloženost približno 2 puta veća od kliničke izloženosti u odraslih ljudi na osnovu AUC-a).

Trametinib je bio fototoksičan u *in vitro* 3T3 NRU (engl. *Neutral Red Uptake*) testu fototoksičnosti na fibroblastima miševa, pri koncentracijama značajno višim od kliničkih izloženosti u ljudi (IC_{50} pri 2.92 $\mu\text{g/ml}$, ≥ 130 puta kliničke izloženosti na osnovu C_{max}), što upućuje na nizak rizik za fototoksičnost u bolesnika koji uzimaju trametinib.

Kombinacija s dabrafenibom

U ispitivanju na psima u kojem su se trametinib i dabrafenib davali u kombinaciji tokom 4 sedmice, bili su uočeni znakovi gastrointestinalne toksičnosti i smanjena celularnost limfnog tkiva timusa pri nižim izloženostima nego u pasa kojima se davao samo trametinib. Inače su bile uočene slične toksičnosti kao u usporedivim ispitivanjima monoterapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Mekinist 0,5 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni (E551)

Film ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol
željezov oksid, žuti (E172)

Mekinist 2 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
hipromeloza (E464)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni (E551)

Film ovojnica tablete

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
polietilenglikol
polisorbat 80 (E433)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

Neotvorena bočica: 3 godine

Otvorena bočica: 30 dana na temperaturi od najviše 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Bocu držati čvrsto zatvorenom.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja bočice, pogledati poglavlje 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Boca načinjena od polietilena visoke gustoće (HDPE) s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu. Boca sadrži sredstvo za sušenje.

Veličina pakovanja: Jedna boca sadrži 30 tableta.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

ZU/Rp (lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.)

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Bazel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

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

Lek farmacevtska družba d.d.
(Lek Pharmaceuticals d.d.)
Verovškova ulica 57,
Ljubljana, 1526,
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg
Njemačka

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana,
Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Mekinist 30 x 0,5 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-4500/21 od 03.05.2022.
Mekinist 30 x 2 mg, filmom obložena tableta: 04-07.3-2-4501/21 od 03.05.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

21.01.2025.