

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane
Mekinist 2 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 0,5 mg trametynybu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

Mekinist 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 2 mg trametynybu w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane

Żółte, o kształcie zbliżonym do owalu, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, około 4,8 x 8,9 mm, oznakowane „GS” na jednej stronie i „TFC” na drugiej stronie.

Mekinist 2 mg tabletki powlekane

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, około 7,5 mm, oznakowane „GS” na jednej stronie i „HMJ” na drugiej stronie.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

Trametynyb w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynybu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (patrz punkt 5.1).

Adjuwantowe leczenie czerniaka

Trametynyb w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Trametynyb w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie trametynybem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed podaniem trametynibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600.

Dawkowanie

Zalecana dawka trametynibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę. Zalecana dawka dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem wynosi 150 mg dwa razy na dobę.

Czas trwania leczenia

Leczenie trametynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz Tabela 2).

W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki trametynibu należy ją przyjąć tylko, jeżeli do czasu przyjęcia następczej dawki pozostało więcej niż 12 godzin.

W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu, gdy trametynib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, dawkę dabrafenibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 6 godzin.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, przerwania leczenia lub zakończenia leczenia (patrz Tabele 1 i 2).

Nie zaleca się modyfikacji dawkowania w przypadku takich działań niepożądanych jak rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC) lub nowy czerniak pierwotny (więcej szczegółów patrz ChPL dabrafenibu).

Tabela 1 Zalecane zmniejszanie dawek trametynibu

Dawka	Dawka trametynibu Stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem	Dawka dabrafenibu* Tylko, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem
Dawka początkowa	2 mg raz na dobę	150 mg dwa razy na dobę
1-sze zmniejszenie dawki	1,5 mg raz na dobę	100 mg dwa razy na dobę
2-gie zmniejszenie dawki	1 mg raz na dobę	75 mg dwa razy na dobę
3-cie zmniejszenie dawki (tylko leczenie skojarzone)	1 mg raz na dobę	50 mg dwa razy na dobę
Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z dabrafenibem. Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.		
*Wskazówki dotyczące dawkowania w monoterapii dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu, Dawkowanie i sposób podawania		

Tabela 2 Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych

Stopień (CTC-AE)*	Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia.
Stopień 4	Całkowicie przerwać leczenie lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia.
* Nasilenie klinicznych działań niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE</i>) w wersji 4.0	

Gdy działania niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawek z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka trametynibu nie powinna być większa niż 2 mg raz na dobę.

Jeśli podczas leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla gorączki, zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), oddzielenia się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi

Gorączka

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, a temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi modyfikacji dawkowania dabrafenibu podanymi w ChPL dabrafenibu (punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory

Leczenie trametynibem należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi bezobjawowe, bezwzględne zmniejszenie LVEF o $> 10\%$ w stosunku do wartości wyjściowej i objętość frakcji wyrzutowej będzie poniżej dolnej granicy normy (DGN) obowiązującej w danej instytucji (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu

z dabrafenibem. Po powrocie wartości LVEF do normy można wznowić leczenie trametynibem, ale dawkę należy zmniejszyć o jeden poziom i ściśle obserwować pacjenta (patrz punkt 4.4).

Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca stopnia 3. lub 4. lub klinicznie istotnym zmniejszeniem wartości LVEF, które nie powraca do normy w ciągu 4 tygodni (patrz punkt 4.4).

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametynibem, zalecana jest pilna konsultacja okulistyczna. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem, podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. W razie rozpoznania RPED, należy postępować zgodnie ze schematem zmniejszania dawki trametynibu przedstawionym w Tabeli 3. poniżej (patrz punkt 4.4).

Tabela 3 Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu w przypadku RPED

RPED stopnia 1.	Kontynuować leczenie i oceniać stan siatkówki co miesiąc, do czasu ustąpienia zmian. W razie nasilenia RPED, postępować zgodnie z poniższymi instrukcjami i przerwać leczenie trametynibem na okres do 3 tygodni.
RPED 2.-3. Stopnia	Przerwać leczenie trametynibem na okres do 3 tygodni.
RPED 2.-3. stopnia ustępujące do stopnia 0-1. w ciągu 3 tygodni	Wznowić leczenie trametynibem w mniejszej dawce (zmniejszonej o 0,5 mg) lub zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów otrzymujących 1 mg trametynibu na dobę.
RPED 2.-3. stopnia nieustępujące co najmniej do stopnia 1. w ciągu 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu z powoduILD lub zapalenia płuc, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki początkowej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki początkowej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania trametynibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Brak dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat. Częstsze modyfikacje dawkowania (patrz Tabele 1 i 2 powyżej) mogą być konieczne u pacjentów w wieku > 65 lat (patrz punkt 4.8).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności stosowania trametynibu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne. Badania na młodych osobnikach zwierząt wykazały występowanie działań niepożądanych trametynibu, których nie obserwowano u osobników dorosłych (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Trametynib należy przyjmować doustnie i popić pełną szklanką wody. Tabletek nie należy przegryzać ani rozgniatać. Trametynib należy przyjmować między posiłkami, co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Zaleca się przyjmowanie dawki trametynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Gdy trametynib i dabrafenib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu trametynibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania dabrafenibu prezentowanymi w ChPL dabrafenibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy trametynib jest podawany w skojarzeniu z dabrafenibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trametynibu u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku mutacji BRAF V600.

Trametynib w monoterapii w porównaniu z inhibitorami BRAF

Stosowanie trametynibu w monoterapii nie było porównywane ze stosowaniem inhibitora BRAF w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie porównania różnych badań, dane dotyczące przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji wskazują na zbliżoną skuteczność trametynibu

i inhibitorów BRAF; całkowity odsetek odpowiedzi był jednak mniejszy u pacjentów leczonych trametynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF.

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza (patrz punkt 5.1). Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w tej populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

Nowe nowotwory złośliwe

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

Nowotwory złośliwe skóry

Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). Przypadki cuSCC można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Nowe ognisko pierwotne czerniaka

U pacjentów przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie nowego ogniska pierwotnego czerniaka. Przypadki nowych ognisk pierwotnych czerniaka można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe o lokalizacji poza skórą

Biorąc pod uwagę mechanizm działania dabrafenibu, może on zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych poza lokalizacją na skórze, gdy u pacjenta występują mutacje RAS. Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu (punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu z powodu nowotworów złośliwych z mutacją RAS, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń u pacjentów z małą liczbą płytek krwi (< 75 000) nie zostało ustalone, ponieważ tacy pacjenci zostali wykluczeni z badań klinicznych. Ryzyko krwotoku może wzrastać w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami.

Zmniejszenie LVEF / zaburzenia czynności lewej komory

W trakcie leczenia trametynibem zgłaszano zmniejszenie LVEF, gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych średni czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory. Pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory, niewydolnością serca klasy II, III lub IV wg klasyfikacji New York Heart Association, ostrym zespołem wieńcowym w ciągu poprzednich 6 miesięcy, klinicznie istotnymi niewyrównanymi zaburzeniami rytmu serca i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym wykluczono z udziału w badaniach; bezpieczeństwo stosowania produktu w tej populacji nie jest zatem znane. Należy ocenić LVEF u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia trametynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące w trakcie leczenia (patrz punkt 4.2 o modyfikacji dawki).

U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem sporadycznie zgłaszano występowanie ostrej ciężkiej dysfunkcji lewej komory spowodowanej zapaleniem mięśnia sercowego. Po przerwaniu leczenia obserwowano pełne wyzdrowienie. Lekarze powinni zachować czujność wobec możliwości wystąpienia zapalenia mięśnia sercowego u pacjentów z nowymi przedmiotowymi lub podmiotowymi objawami dotyczącymi serca lub z nasileniem tych objawów.

Gorączka

W badaniach klinicznych z trametynibem podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki (patrz punkt 4.8). Częstość występowania i nasilenie gorączki wzrasta w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.4 ChPL dabrafenibu). U pacjentów otrzymujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem gorączce mogą towarzyszyć silne dreszcze, odwodnienie i niedociśnienie, które w pewnych przypadkach mogą prowadzić do ostrej niewydolności nerek.

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, a temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, należy zapoznać się ze wskazówkami dotyczącymi modyfikacji dawki dabrafenibu podanymi w ChPL dabrafenibu (punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawki trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia (patrz punkt 4.8). Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia trametynibem, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc

W badaniu fazy III u 2,4% (5/211) pacjentów leczonych w monoterapii trametynibem rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc; wszystkich pięciu pacjentów wymagało hospitalizacji. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc wynosiła 160 dni (zakres: od 60 do 172 dni). W badaniach MEK115306 i MEK116513 odpowiednio u < 1% (2/209) i 1% (4/350) pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem rozwinęło się zapalenie płuc lub ILD (patrz punkt 4.8).

W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem (patrz punkty 4.2). Jeśli trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

Zaburzenia widzenia

W przebiegu leczenia, gdy trametynib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem mogą wystąpić stany związane z zaburzeniami widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO). W badaniach klinicznych trametynibu zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano również zapalenie błony naczyniowej oka oraz zapalenie ciała rzęskowego tęczówki.

Stosowanie trametynibu nie jest zalecane u pacjentów z RVO w wywiadzie. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania trametynibu u pacjentów z czynnikami predysponującymi do RVO, w tym z niewyrównaną jaskrą lub nadciśnieniem w gałce ocznej, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, niewyrównaną cukrzycą lub przebyłym zespołem nadlepkości lub nadkrzepliwości.

U pacjentów zgłaszających nowe zaburzenia widzenia, takie jak pogorszenie widzenia centralnego, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku w dowolnym momencie w trakcie leczenia trametynibem, zalecana jest pilna konsultacja okulistyczna. W razie rozpoznania RPED należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawki przedstawionym w Tabeli 3. (patrz punkt 4.2), w przypadku rozpoznania zapalenia błony naczyniowej oka należy zapoznać się z punktem 4.4 ChPL dabrafenibu. U pacjentów z rozpoznaniem RVO należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Wysypka

W badaniach z trametynibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 24% pacjentów, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8). W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (patrz punkt 4.8). W niektórych przypadkach pacjenci mogli kontynuować leczenie trametynibem. W cięższych przypadkach konieczna była hospitalizacja, przerwanie bądź trwałe odstawienie trametynibu lub leczenia skojarzonego trametynibem i dabrafenibem. Po wystąpieniu przedmiotowych lub podmiotowych objawów rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych należy dokonać odpowiedniej oceny stanu klinicznego i leczenia, zgodnie ze wskazaniami.

Niewydolność nerek

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych obserwowano niewydolność nerek. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych zgłaszano zapalenie trzustki. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu (punkt 4.4).

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych trametynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8) obserwowano działania niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących

trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametynibu, należy zachować ostrożność podczas podawania trametynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)

Gdy trametynib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

Podczas leczenia skojarzonego dabrafenibem/trametynibem zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych zaburzeń oraz ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące SCAR, dabrafenib i trametynib należy odstawić.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Należy zachować ostrożność stosując trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie, przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem produktów leczniczych o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na trametynib

Z uwagi na to, że trametynib jest metabolizowany głównie poprzez deacetylację z udziałem enzymów hydrolitycznych (np. karboksyloesteraz), wpływ innych leków na jego farmakokinetykę w drodze interakcji metabolicznych jest mało prawdopodobny (patrz punkt 5.2). Nie można wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi poprzez te enzymy hydrolityczne; może to wpływać na ekspozycję na trametynib.

Trametynib jest *in vitro* substratem nośnika błonowego P-gp. Ponieważ nie można wykluczyć, że silne zahamowanie aktywności wątrobowej P-gp spowoduje zwiększenie stężenia trametynibu, zaleca się ostrożność podając trametynib jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami P-gp (np. werapamilem, cyklosporyną, rytonawirem, chinidyną, itrakonazolem).

Wpływ trametynibu na inne produkty lecznicze

Na podstawie danych *in vitro* i *in vivo*, prawdopodobieństwo znaczącego wpływu trametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych poprzez interakcję z enzymami lub nośnikami CYP jest niewielkie (patrz punkt 5.2). Trametynib może przejściowo hamować substraty białka oporności raka piersi (BCRP) (np. pitawastatyny) w jelicie, co można zminimalizować zachowując odstęp 2 godzin między podaniem tych leków i trametynibu.

Skojarzenie z dabrafenibem

Gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem, patrz punkty 4.4 i 4.5 ChPL dabrafenibu dotyczące interakcji.

Wpływ pokarmu na trametynib

Pacjenci powinni przyjmować trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku ze względu na wpływ pokarmów na wchłanianie trametynibu (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej podczas leczenia trametynibem oraz przez 16 tygodni po zakończeniu leczenia.

Obecnie nie wiadomo, czy trametynib ma wpływ na hormonalne środki antykoncepcyjne. Aby uniknąć ciąży, kobiety przyjmujące antykoncepcję hormonalną powinny stosować dodatkową lub alternatywną metodę podczas leczenia oraz przez 16 tygodni po zakończeniu leczenia trametynibem.

Stosowanie z dabrafenibem może osłabić skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i dlatego należy stosować alternatywne metody antykoncepcji takie jak metody barierowe, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Dalsze informacje, patrz ChPL dabrafenibu.

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i właściwie kontrolowanych badań dotyczących stosowania trametynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Trametynibu nie należy stosować u kobiet w ciąży. Jeżeli trametynib będzie stosowany podczas ciąży, lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia trametynibem, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trametynib przenika do mleka karmiących kobiet. Z uwagi na to, że wiele produktów leczniczych przenika do mleka matki, nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Trametynibu nie należy stosować u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zaprzestać leczenia trametynibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących płodności, jednak obserwowano niekorzystny wpływ na żeńskie narządy rozrodcze (patrz punkt 5.3). Trametynib może zaburzać płodność u ludzi.

Mężczyźni przyjmujący trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem

U zwierząt, którym podawano dabrafenib obserwowano wpływ leku na spermatogenezę. Należy poinformować mężczyzn przyjmujących trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem o potencjalnym ryzyku zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne. Dalsze informacje, patrz ChPL dabrafenibu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Trametynib wykazuje niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu, zdolności ruchowych lub poznawczych, należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych trametynibu. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zmęczenia, zawrotów głowy lub problemów z oczami, które mogą mieć wpływ na takie czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo monoterapii trametynibem oceniano w zbiorczej populacji pochodzącej z badań MEK114267, MEK113583 oraz MEK111054, w których uczestniczyło 329 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Spośród tych pacjentów, 211 leczono trametynibem z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach otwartego, randomizowanego badania fazy III, MEK114267 (METRIC) (patrz punkt 5.1). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi trametynibu (częstość występowania $\geq 20\%$) były wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i trądzikowe zapalenie skóry.

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF V600 lub z czerniakiem z przerzutami, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w dwóch randomizowanych badaniach III fazy, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy BRF115532 (COMBI-AD), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją BRAF V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BRF113928 (patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów i wysypka.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	od $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Kategorie przypisano według bezwzględnej częstości występowania na podstawie danych z badań klinicznych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię trametynibem (n=329)

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
		Zapalenie tkanki łącznej
		Wysypka krostkowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Odwodnienie
Zaburzenia oka	Często	Niewyraźne widzenie
		Obrzęk okołoczołowy
		Zaburzenia widzenia
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
		Odwarstwienie siatkówki
		Niedrożność naczyń żylnych siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zaburzenia czynności lewej komory
		Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory
	Bradykardia	
Niezbyt często	Niewydolność serca	
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
	Często	Krwotok ^b
		Obrzęk limfatyczny
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
		Duszność
	Często	Zapalenie płuc
	Niezbyt często	Śródmiąższowa choroba płuc

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
		Nudności
		Wymioty
	Często	Zaparcia
		Ból brzucha
		Suchość w jamie ustnej
Niezbyt często	Zapalenie jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Perforacja przewodu pokarmowego
		Zapalenie okrężnicy
		Wysypka
		Trądzikowe zapalenie skóry
	Często	Suchość skóry
		Świąd
		Łysienie
		Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Pęknięcia skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Spierzchnięcie skóry
		Rabdomioliza
		Uczucie zmęczenia
	Często	Obrzęk obwodowy
		Gorączka
Obrzęk twarzy		
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Stan zapalny błony śluzowej
		Astenia
	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
		Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej
<p>^a Może przebiegać z objawami takimi jak: gorączka, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zaburzenia widzenia</p> <p>^b Zdarzenia obejmują między innymi: krwawienie z nosa, obecność krwi w kale, krwawienie z dziąseł, krwimocz, krwawienie z odbytnicy, guzków krwawniczych, żołądka, pochwy, spojówek, krwawienie śródczaszkowe i krwawienie pooperacyjne.</p>		

Tabela 5 Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 i BRF115532 (n=1076)

Klasyfikacja układów narządowych	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego
		Zapalenie tkanki łącznej
		Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
Wysypka krostkowa		
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry ^b
		Brodawczak ^c
		Brodawka łojotokowa
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny ^d
Włókniaki starcze		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia
		Niedokrwistość
		Małopłytkowość
		Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość ^e
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
Hiperglikemia		
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
		Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
		Zaburzenia widzenia
		Zapalenie błony naczyniowej oka
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Odwartwienie siatkówki
Obrzęk wokół oczu		
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Częstość nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
		Krwotok ^f
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych		

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha
		Zaparcie
		Biegunka
		Nudności
	Często	Wymioty
		Suchość jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie jamy ustnej
		Zapalenie trzustki
Rzadko	Zapalenie okrężnicy	
	Perforacja przewodu pokarmowego	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry
		Świąd
		Wysypka
		Zaczerwienienie ^h
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry
		Rogowacenie starcze
		Nocne poty
		Nadmierne rogowacenie
		Łysienie
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Zmiany skórne
		Nadmierne pocenie się
		Zapalenie tkanki podskórnej
		Pęknięcia skóry
	Nadwrażliwość na światło	
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona
		Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi
		Uogólnione złuszczone zapalenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból stawów
		Ból mięśni
		Ból kończyn
		Skurcze mięśni ⁱ
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyst często	Niewydolność nerek
		Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
		Dreszcze
		Oslabienie
		Obrzęki obwodowe
		Gorączka
	Choroba grypopodobna	
	Często	Zapalenie błony śluzowej
Obrzęk twarzy		
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
	Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
		Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy
		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

^a Profil bezpieczeństwa w badaniu MEK116513 jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu MEK115306 z następującymi wyjątkami: 1) Następujące działania niepożądane zostały sklasyfikowane do kategorii o większej częstości występowania w porównaniu z badaniem MEK115306: skurcze mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i obrzęk spowodowany niedrożnością naczyń chłonnych (często); ostra niewydolność nerek (niezbyst często); 2) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513, ale nie w badaniu MEK115306: niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory serca, choroba śródmiąższowa płuc (niezbyst często). 3) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513 i w badaniu BRF115532, ale nie w badaniach MEK115306 i BRF113928: raki mięśni (niezbyst często)

^bRak płaskonabłonkowy skóry (cu SCC): SCC, SCC skóry, SCC *in situ* (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

^c Brodawczak, brodawczak skóry

^d Czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania

^e W tym nadwrażliwość na leki

^f Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

^g Ból nadbrzusza i podbrzusza

^h Rumień, rumień uogólniony

ⁱ Skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

Opis wybranych działań niepożądanych

Nowe nowotwory złośliwe

Nowe nowotwory złośliwe, skórne i nieskórne, mogą wystąpić, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały zdarzenia krwotoczne, w tym zdarzenia rozległego krwotoku i krwotoki śmiertelne. Większość krwawień miała nasilenie łagodne. W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa, leczonej trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem, śmiertelne krwotoki śródczaszkowe wystąpiły u <1% (8/1076) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń krwotocznych wśród

pacjentów stosujących leczenie skojarzone trametynibem z dabrafenibem wyniosła 94 dni w badaniach III fazy z czerniakiem i 75 dni w badaniu z NDRP u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie przeciwnowotworowe.

Ryzyko krwotoku może zwiększać się podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwplatek lub przeciwzakrzepowych. Jeśli dojdzie do krwotoku, pacjentów należy leczyć zgodnie ze wskazaniami (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / zaburzenia czynności lewej komory

W przebiegu leczenia trametynibem gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, zgłaszano zmniejszenie LVEF. W badaniach klinicznych średni czas do pierwszego wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy. W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymującej trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem zmniejszoną LVEF zgłaszano u 6% (65/1076) pacjentów, przy czym większość przypadków przebiegała bezobjawowo i była odwracalna. Pacjenci z LVEF poniżej przyjętej w danym ośrodku dolnej granicy normy nie byli włączani do badań klinicznych z trametynibem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z zaburzeniami mogącymi pogarszać czynność lewej komory serca (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Gorączka

W badaniach klinicznych z trametynibem stosowanym w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie gorączki; jednak, częstość występowania i nasilenie gorączki zwiększają się w leczeniu skojarzonym. Należy zapoznać się z treścią punktu 4.4 i 4.8 ChPL dabrafenibu.

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych z trametynibem stosowanym w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących wątroby, z których najczęstszymi były zwiększenia aktywności AlAT i AspAT, w większości przypadków stopnia 1 lub 2. U pacjentów otrzymujących monoterapię trametynibem ponad 90% tych zdarzeń dotyczących wątroby wystąpiło w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia. Zdarzenia dotyczące wątroby odnotowywano w badaniach klinicznych podczas monitorowania odpowiednich wartości co cztery tygodnie. Zaleca się, by przez 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących monoterapię trametynibem lub leczenie skojarzone z dabrafenibem monitorować czynność wątroby co cztery tygodnie. Monitorowanie czynności wątroby można później kontynuować w zależności od wskazań klinicznych (patrz punkt 4.4).

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię (patrz punkt 4.4).

Śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc

U pacjentów leczonych trametynibem lub w skojarzeniu z dabrafenibem może wystąpić śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie płuc. W oczekiwaniu na wyniki badań diagnostycznych, należy przerwać leczenie trametynibem u pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami ze strony płuc, w tym kaszlem, dusznością, niedotlenieniem, wysiękiem opłucnowym lub naciekami. Należy całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem u pacjentów, u których rozpoznano śródmiąższową chorobę płuc lub zapalenie płuc w związku z leczeniem (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia widzenia

W przebiegu leczenia trametynibem obserwowano zaburzenia widzenia, w tym odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO). W badaniach klinicznych trametynibu zgłaszano występowanie takich objawów, jak niewyraźne widzenie, zmniejszenie ostrości wzroku i inne zaburzenia widzenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wysypka

W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa w badaniach z trametynibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 24% pacjentów w badaniach z leczeniem skojarzonym trametynibem z dabrafenibem. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie było konieczne przerwanie leczenia ani zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rabdomioliza

U pacjentów leczonych trametynibem w monoterapii lub w kombinacji z dabrafenibem obserwowano rabdomiolizę. Objawy rabdomiolizy wymagają odpowiedniej oceny klinicznej i leczenia (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki

Po zastosowaniu dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie zapalenia trzustki. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Niewydolność nerek

Po zastosowaniu dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie niewydolności nerek. Należy zapoznać się z treścią ChPL dabrafenibu.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu fazy III z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami (n = 211), 49 pacjentów (23%) było w wieku ≥ 65 lat, a 9 pacjentów (4%) w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których występowały działania niepożądane i ciężkie działania niepożądane był podobny u pacjentów wieku < 65 lat i ≥ 65 lat. Pacjenci w wieku ≥ 65 lat byli bardziej narażeni na występowanie działań niepożądanych prowadzących do całkowitego zaprzestania leczenia produktem leczniczym, zmniejszenia dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

W zbiorczej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa, w której trametynib był podawany w skojarzeniu z dabrafenibem (n = 1076) 265 pacjentów (25%) było w wieku ≥ 65 lat; 62 pacjentów (6%) było w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku < 65 lat i osób ≥ 65 lat we wszystkich badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku ≥ 65 lat doświadczą ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do trwałego odstawienia produktu leczniczego, zmniejszenia jego dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia skojarzonego trametynibem i dabrafenibem było oceniane w wielokohortowym, otwartym badaniu II fazy u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, który rozwinął przerzuty do mózgu. Profil bezpieczeństwa obserwowany o tych pacjentów wydaje się spójny z połączonym profilem bezpieczeństwa leczenia skojarzonego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe monitorowanie bilansu korzyści/ryzyka dla danego produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych dotyczących monoterapii trametynibem odnotowano jeden przypadek przypadkowego przedawkowania; pojedyncza dawka wynosiła 4 mg. Nie zgłaszano zdarzeń niepożądanych w następstwie tego przedawkowania. W badaniach klinicznych z leczeniem skojarzonym trametynibem i dabrafenibem 11 pacjentów zgłosiło przedawkowanie trametynibu (4 mg); nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE). Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE25

Mechanizm działania

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Trametynib hamuje aktywację kinaz MEK przez białka BRAF i hamuje aktywność kinaz MEK. Trametynib hamuje wzrost linii komórkowej czerniaka z mutacją BRAF V600 i wykazuje działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych czerniaka z mutacją BRAF V600.

Leczenie skojarzone z dabrafenibem

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne w BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednocześnie zahamowanie szlaku. Skojarzenie trametynibu z dabrafenibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.

Określenie statusu mutacji BRAF

Przed rozpoczęciem stosowania trametynibu lub dabrafenibu w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów konieczne jest potwierdzenie zwalidowanym testem statusu mutacji BRAF V600 w guzie.

W badaniach klinicznych przeprowadzono centralne oznaczenie w kierunku mutacji BRAF V600, przy użyciu testu mutacji BRAF, w najnowszej dostępnej próbce guza. Materiał z ogniska pierwotnego lub przerzutowego oceniano przy użyciu zwalidowanego testu opartego na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) opracowanego przez firmę Response Genetics Inc. Test został opracowany specjalnie do różnicowania mutacji V600E i V600K. Do udziału w badaniu kwalifikowali się tylko pacjenci z nowotworami, w których stwierdzono mutacje BRAF V600E lub V600K.

Następnie wszystkie próbki od pacjentów zostały ponownie zbadane zwalidowanym testem bioMerieux (bMx) THxID BRAF, któremu przyznano znak CE. Test bMx THxID BRAF jest swoistym dla allelu testem PCR wykonywanym na DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej FFPE. Test ten zaprojektowano do wykrywania mutacji BRAF V600E i V600K z wysoką czułością (do 5% sekwencji V600E i V600K na podłożu sekwencji typu dzikiego przy użyciu DNA wyekstrahowanego z tkanki FFPE). W nieklinicznych oraz klinicznych badaniach z zastosowaniem retrospektywnych dwukierunkowych analiz sekwencjonowania metodą Sangera wykazano, że test ten wykrywa również rzadziej występującą mutację BRAF V600D oraz mutację V600E/K601E z niższą czułością. W przypadku próbek pochodzących z badań nieklinicznych oraz klinicznych (n = 876), w których stwierdzono mutację w teście THxID BRAF i które następnie poddano sekwencjonowaniu przy użyciu metody referencyjnej, swoistość testu wyniosła 94%.

Działanie farmakodynamiczne

Trametynib hamował ufosforylowane kinazy ERK w liniach komórkowych guza czerniaka z mutacją BRAF i modelach ksenograftów czerniaka.

U pacjentów z czerniakiem z mutacjami BRAF i NRAS, podawanie trametynibu powodowało zależne od dawki zmiany stężenia biomarkerów w tkance guza, w tym hamowanie ufosforylowanych kinaz ERK, hamowanie białka Ki67 (markera proliferacji komórek) i zwiększenie stężenia białka p27 (markera apoptozy). Średnie stężenie trametynibu obserwowane po wielokrotnym podaniu dawki 2 mg raz na dobę przekracza docelowe stężenie niekliniczne przy 24-godzinnym odstępie dawkowania, zapewniając w ten sposób trwałe hamowanie szlaku sygnałowego kinaz MEK.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Czerniak nieoperacyjny lub czerniak z przerzutami

W badaniach klinicznych oceniano tylko pacjentów ze skórną postacią czerniaka. Nie analizowano skuteczności u pacjentów z czerniakiem gałki ocznej i czerniakiem błon śluzowych.

• Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem

Pacjenci bez wcześniejszego leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki trametynibu (2 mg raz na dobę) w skojarzeniu z dabrafenibem (150 mg dwa razy na dobę) w leczeniu dorosłych pacjentów

z nieoperacyjnym lub rozsiałym czerniakiem z mutacją BRAF V600 były przedmiotem dwóch badań III fazy i jednego pomocniczego badania fazy I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 było randomizowanym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynybu z dabrafenibem i placebo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym (stadium IIIc) lub rozsiałym (stadium IV) czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600E/K. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a najważniejszym drugorzędownym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia (OS). Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z ≤GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

Łącznie 423 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego (n = 211) lub leczenia dabrafenibem (n = 212). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (> 99%) i płci męskiej (53%), a mediana wieku wyniosła 56 lat (28% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IVM1c (67%), aktywność LDH była ≤GGN (65%), stan sprawności w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 (72%) i większość pacjentów (73%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. U większości pacjentów (85%) występowała mutacja BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

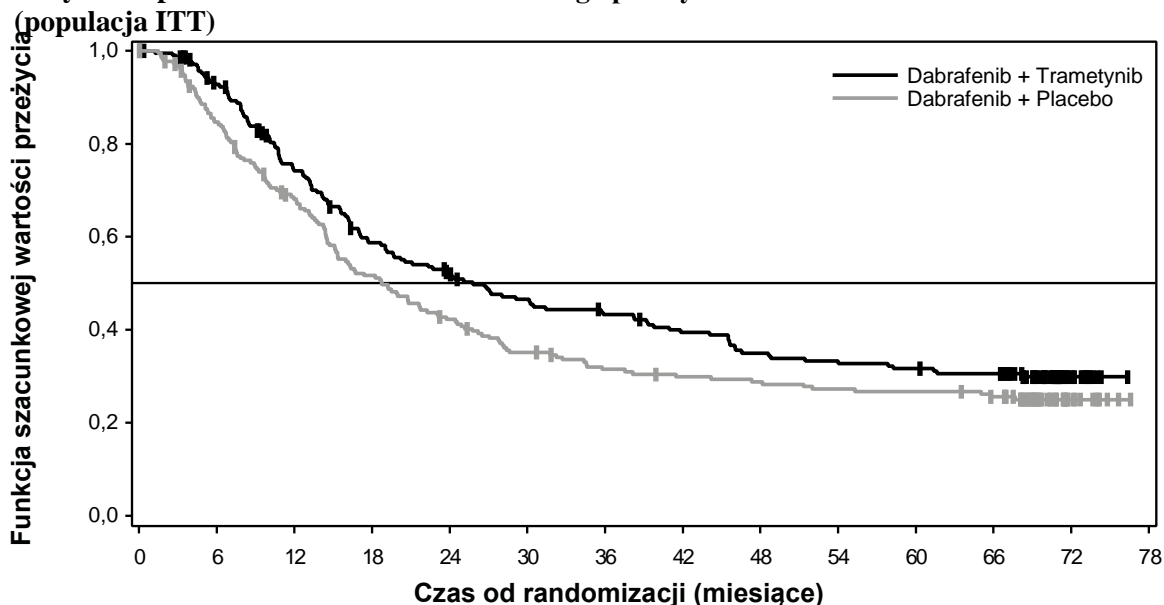
Medianę OS i oszacowane wskaźniki przeżycia 1-letniego, 2-letniego, 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego przedstawiono w Tabeli 6. W analizie OS przeprowadzonej po 5 latach mediana OS w grupie leczenia skojarzonego była o około 7 miesięcy dłuższa niż w przypadku monoterapii dabrafenibem (25,8 miesiąca w porównaniu z 18,7 miesiąca) przy wskaźnikach przeżycia 5-letniego wynoszących 32% dla leczenia skojarzonego w porównaniu z 27% dla monoterapii dabrafenibem (Tabela 6, Rycina 1). Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wydaje się stabilizować od roku 3. do 5. (patrz Rycina 1). Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 40% (95% CI: 31,2; 48,4) w grupie z leczeniem skojarzonym w porównaniu z 33% (95% CI: 25,0; 41,0) w grupie monoterapii dabrafenibem u pacjentów z prawidłową wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz 16% (95% CI: 8,4; 26,0) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 14% (95% CI: 6,8; 23,1) w grupie monoterapii dabrafenibem u pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej.

Tabela 6 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza OS (data odcięcia danych: 12 stycznia 2015 r.)		Analiza 5-letniego OS (data odcięcia danych: 10 grudnia 2018 r.)	
	Dabrafenib + Trametynyb (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametynyb (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
Liczba pacjentów				
Zgon (zdarzenie), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Szacunkowa wartość OS (miesiące)				
Mediana (95% CI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)
Wartość p		0,011		NA
Szacunkowe przeżycie całkowite, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametynyb (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
Po 1 roku	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Po 2 latach	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Po 3 latach	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Po 4 latach	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Po 5 latach	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR = Nie osiągnięto, NA = Nie dotyczy

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia w badaniu MEK115306



	Pacjenci narażeni na ryzyko:													
Dabrafenib + Trametynyb	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenib + Placebo	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

Poprawa PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego, utrzymywała się w okresie 5 lat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią dabrafenibem. Poprawę obserwowano także w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odnotowano także dłuższy czas trwania odpowiedzi (DoR) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (Tabela 7).

Tabela 7 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK115306 (COMBI-d)

Punkt końcowy	Analiza pierwotna (data odcięcia danych: 26 sierpnia 2013 r.)		Analiza zaktualizowana (data odcięcia danych: 12 stycznia 2015 r.)		Analiza po 5 latach (data odcięcia danych: 10 grudnia 2018 r.)	
	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
PFS^a						
Progresja choroby lub zgon, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Mediana PFS (miesiące) (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)
Współczynnik ryzyka % (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
Wartość p	0,035		<0,001 ^f		NA	
ORR^b (95% CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Różnica ORR (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
Wartość p	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Mediana DoR^c (miesiące) (95% CI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza) b – Całkowity odsetek odpowiedzi = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa c – Czas trwania odpowiedzi d – W chwili zgłaszania większość (≥59%) odpowiedzi w ocenie badacza nadal trwała e – Różnica w ORR obliczana na podstawie wyniku ORR bez zaokrąglenia f – Zaktualizowana analiza nie była zaplanowana <i>a priori</i> , a wartość p nie została skorygowana o wielokrotność testowania NR = Nie osiągnięto NA = Nie dotyczy						

MEK116513 (COMBI-v):

Badanie MEK116513 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy z 2 grupami leczenia, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynibu z monoterapią wemurafenibem w leczeniu czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami z mutacją BRAF V600. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był OS, a najważniejszym drugorzędownym punktem końcowym było PFS. Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z ≤GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

Łącznie 704 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego lub leczenia wemurafenibem. Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (> 96%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 55 lat (24% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IV M1c (ogółem 61%), aktywność LDH była ≤GGN (67%), stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (70%) i większość pacjentów (78%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. Łącznie na początku badania u 54% pacjentów występowały < 3 miejsca zajęte przez chorobę. U większości pacjentów (89%) występował czerniak z mutacją BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

Medianę OS i szacunkowe wskaźniki przeżycia 1-rocznego, 2-letniego, 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego przedstawiono w Tabeli 8. W analizie OS po 5 latach mediana OS w przypadku grupy z leczeniem skojarzonym była o około 8 miesięcy dłuższa niż mediana OS w przypadku monoterapii wemurafenibem (26,0 miesiące w porównaniu z 17,8 miesiąca) przy wskaźniku przeżycia 5-letniego wynoszącym 36% dla leczenia skojarzonego w porównaniu z 23% dla monoterapii wemurafenibem

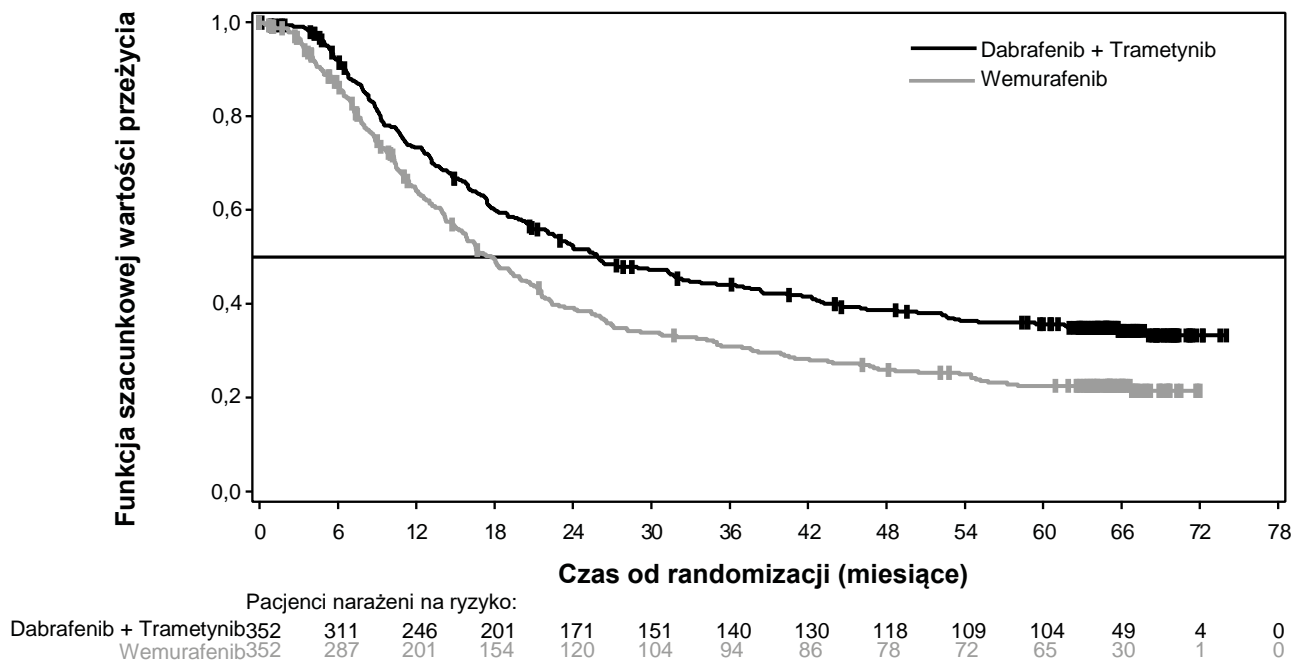
(Tabela 8, Rycina 2). Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wydaje się stabilizować od roku 3. do 5. (patrz Rycina 2). Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 46% (95% CI: 38,8; 52,0) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 28% (95% CI: 22,5; 34,6) w grupie monoterapii wemurafenibem u pacjentów z prawidłową wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz 16% (95% CI: 9,3; 23,3) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 10% (95% CI: 5,1; 17,4) w grupie monoterapii wemurafenibem u pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej.

Tabela 8 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MEK116513 (COMBI-v)

	Analiza OS (data odcięcia danych: 13 marca 2015 r.)		Analiza 5-letniego OS (data odcięcia danych: 08 października 2018 r.)	
	Dabrafenib + Trametynilb (n=352)	Wemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametynilb (n=352)	Wemurafenib (n=352)
Liczba pacjentów				
Zgon (zdarzenie), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Szacunkowa wartość OS (miesiące)				
Mediana (95% CI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Dostosowany współczynnik ryzyka (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
Wartość p	<0,001		NA	
Szacunkowe przeżycie całkowite, % (95% CI)				
	Dabrafenib + Trametynilb (n=352)		Wemurafenib (n=352)	
Po 1 roku	72 (67, 77)		65 (59; 70)	
Po 2 latach	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Po 3 latach	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Po 4 latach	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Po 5 latach	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Nie osiągnięto, NA = Nie dotyczy

Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla zaktualizowanej analizy OS w badaniu MEK116513



Poprawa PFS, pierwszorzędownego punktu końcowego, utrzymywała się przez okres 5 lat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Poprawę obserwowano także w odniesieniu do ORR, a w grupie leczenia skojarzonego odnotowano także dłuższy DoR w porównaniu z monoterapią wemurafenibem (Tabela 9).

Tabela 9 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK116513 (COMBI-v)

Punkt końcowy	Analiza pierwotna (Data odcięcia danych: 17 kwietnia 2014 r.)		Analiza po 5 latach (Data odcięcia danych: 08 października 2018 r.)	
	Dabrafenib + Tramety nib (n=352)	Wemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Tramety nib (n=352)	Wemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresja choroby lub zgon, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Mediana PFS (miesiące) (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)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
Wartość p	<0,001		NA	
ORR^b % (95 % CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Różnica w ORR (%) (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
Wartość p	0,0005		NA	
Mediana DoR^c (miesiące) (95 % CI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badacza) b – Całkowity odsetek odpowiedzi = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa c – Czas trwania odpowiedzi d – W chwili zgłaszania większość (59% dla skojarzenia dabrafenibu z tramety nibem oraz 42% dla wemurafenibu) odpowiedzi w ocenie badacza nadal trwała NR = Nie osiągnięto NA = Nie dotyczy				

Wcześniejsze leczenie inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane od pacjentów przyjmujących skojarzenie tramety nibu z dabrafenibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego stosowania inhibitora BRAF.

Do części B badania BR113220 włączono kohortę 26 pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF. Skojarzenie tramety nibu w dawce 2 mg raz na dobę z dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę wykazało ograniczoną aktywność kliniczną u pacjentów, u których doszło wcześniej do progresji podczas stosowania inhibitora BRAF (patrz punkt 4.4). Potwierdzony wskaźnik odpowiedzi w ocenie badacza wyniósł 15% (95 % CI: 4,4; 34,9), a mediana PFS wyniosła 3,6 miesiące (95% CI: 1,9; 5,2). Podobne wyniki obserwowano u 45 pacjentów, którzy przeszli z monoterapii dabrafenibem na leczenie skojarzone tramety nibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę w części C tego badania. U tych pacjentów obserwowano 13% (95% CI: 5,0; 27,0) potwierdzony wskaźnik odpowiedzi przy medianie PFS wynoszącej 3,6 miesiące (95% CI: 2, 4).

Pacjenci z przerzutami do mózgu

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tramety nibu w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF i przerzutami do mózgu były badane w nierandomizowanym,

otwartym, wielośrodkowym badaniu II fazy (badanie COMBI-MB). Łącznie 125 pacjentów zostało włączonych do czterech kohort:

- Kohorta A: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, bez wcześniejszej terapii miejscowej ukierunkowanej na mózg i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta B: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg i stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta C: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600D/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta D: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600D/E/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1 lub 2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była odpowiedź śródczaszkowa w Kohorcie A, definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią śródczaszkową oceniana przez badacza na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1. Odpowiedź śródczaszkowa oceniana przez badacza w Kohortach B, C i D stanowiła drugorzędowe punkty końcowe badania. Z uwagi na małą wielkość próby znajdującą odzwierciedlenie w szerokich 95% przedziałach ufności, wyniki uzyskane w Kohortach B, C i D należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 10.

Tabela 10 Dane dotyczące skuteczności na podstawie oceny badacza w badaniu COMBI-MB

Punkty końcowe/ ocena	Populacja wszystkich leczonych pacjentów			
	Kohorta A N=76	Kohorta B N=16	Kohorta C N=16	Kohorta D N=17
Odsetek odpowiedzi śródczaszkowej, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Czas trwania odpowiedzi śródczaszkowej, mediana, miesiące (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)
Całkowity odsetek odpowiedzi, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana, miesiące (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)
Przeżycie całkowite, mediana, miesiące (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = przedział ufności NR = nie osiągnięto				

- *Monoterapia trametynibem*

Pacjenci nieleczeni wcześniej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami z mutacją BRAF (V600E i V600K) oceniano w otwartym, randomizowanym badaniu fazy III (MEK114267 [METRIC]). U pacjentów konieczna była ocena statusu mutacji BRAF V600.

Pacjentów (n = 322) wcześniej nieleczonych lub otrzymujących wcześniej jeden schemat chemioterapii z powodu choroby rozsiaanej [populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intent to*

treat, ITT)] randomizowano w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej trametynib w dawce 2 mg raz na dobę lub chemioterapię (dakarbazyne 1000 mg/m² raz na 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 175 mg/m² raz na 3 tygodnie). Leczenie wszystkich pacjentów kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub wycofania z badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena skuteczności trametynibu w porównaniu z chemioterapią w odniesieniu do PFS u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600E/K bez wcześniejszych przerzutów do mózgu (n = 273), określanych jako populacja poddawana podstawowej analizie skuteczności. Drugorzędowym punktem końcowym był PFS w populacji ITT i OS, całkowity ORR i DoR w populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności i populacji ITT. Pacjenci w grupie otrzymującej chemioterapię mieli możliwość przejścia do grupy leczonej trametynibem po uzyskaniu niezależnego potwierdzenia progresji choroby. Spośród pacjentów, u których potwierdzono progresję choroby w grupie otrzymującej chemioterapię, łącznie 51 pacjentów (47%) przeszło do grupy otrzymującej trametynib.

Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona między grupami leczenia w populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności i populacji ITT. W populacji ITT, 54% pacjentów stanowili mężczyźni i wszyscy byli rasy kaukaskiej. Mediana wieku wynosiła 54 lata (22% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat); wynik w skali oceny sprawności wg ECOG wynosił dla wszystkich pacjentów 0 lub 1; u 3% występowały wcześniej przerzuty do mózgu. U większości pacjentów w populacji ITT (87%) występowała mutacja BRAF V600E, a u 12% mutacja V600K. Większość pacjentów (66%) nie otrzymywała wcześniej chemioterapii z powodu zaawansowanego czerniaka lub czerniaka z przerzutami.

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji poddawanej podstawowej analizie skuteczności były zgodne z wynikami uzyskanymi w populacji ITT. Z tego powodu w Tabeli 11. przedstawiono tylko dane dotyczące skuteczności w populacji ITT. Na Rycinie 3 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera obrazujące OS w ocenie badacza (analiza typu post-hoc, 20 maja 2013).

Tabela 11 Wyniki analizy skuteczności w ocenie badacza (populacja ITT)

Punkt końcowy	Trametynib	Chemioterapia^a
Czas przeżycia bez progresji choroby	(N = 214)	(N = 108)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Ryzyko względne (95% CI) Wartość p	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Całkowity odsetek odpowiedzi (%)	22	8
ITT = populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS = czas przeżycia bez progresji choroby; CI = przedział ufności.		
^a Chemioterapia obejmowała pacjentów otrzymujących dakarbazyne (DTIC) w dawce 1000 mg/m ² raz na 3 tygodnie lub paklitaksel w dawce 175 mg/m ² raz na 3 tygodnie.		

Wynik dotyczący PFS był zbieżny w podgrupie pacjentów z czerniakiem z mutacją V600K (HR = 0,50; [95 % CI: 0,18, 1,35], p=0,0788).

Przeprowadzono dodatkową analizę OS na podstawie danych zebranych do 20 maja 2013-patrz Tabela 12.

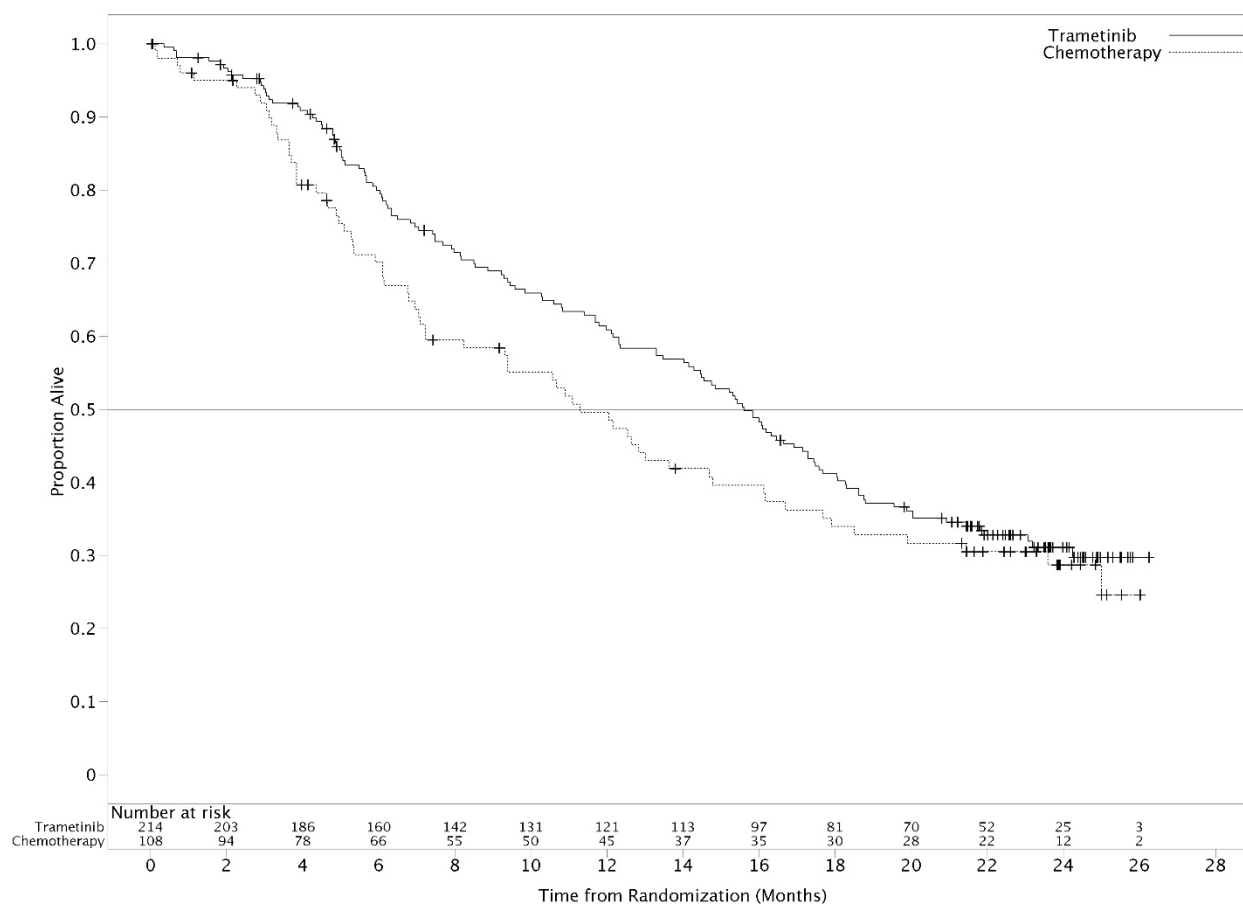
Do października 2011 roku 47% pacjentów przeszło do grupy otrzymującej trametynib, natomiast do maja 2013 roku – 65%.

Tabela 12 Dane dotyczące czasu przeżycia z analizy podstawowej oraz analiz post-hoc.

Daty graniczne gromadzenia danych	Leczenie	Liczba zgonów (%)	Mediana liczby miesięcy przeżycia całkowitego (95% CI)	Ryzyko względne (95% CI)	Odsetek przeżyć po 12 miesiącach (95% CI)
26 października 2011	Chemioterapia (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametynilb (n=214)	35 (16)	NR		NR
20 maja 2013	Chemioterapia (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39; 59)
	Trametynilb (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61 (54; 67)

NR = nie osiągnięto (*ang. not reached*)

Rycina 3 Krzywe Kaplana-Meiera obrazujące przeżycie całkowite (analiza OS typu ad hoc, 20 maja 2013)



Terapia u pacjentów leczonych wcześniej inhibitorem BRAF

Do badania fazy II bez grupy kontrolnej, mającego na celu ocenę odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie, bezpieczeństwa i farmakokinetykę stosowania trametynilbu w dawce 2 mg raz na dobę u pacjentów z czerniakiem z przerzutami, z mutacją BRAF V600E, V600K lub V600D (MEK113583) włączono dwie osobne kohorty: Kohorta A: pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie inhibitorem BRAF oraz otrzymujący lub nieotrzymujący wcześniej innego leczenia; Kohorta B: pacjenci

otrzymujący wcześniej co najmniej 1 schemat chemioterapii lub immunoterapii, bez wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

W Kohorcie A tego badania nie wykazano skuteczności klinicznej trametynybu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

Leczenie adjuwantowe czerniaka w III stadium zaawansowania

Badanie BRF115532 (COMBI-AD)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynybu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionej próbie badaniu III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów ze skórną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600 E/K w III stadium zaawansowania (stadium IIIA [przerzuty do węzłów chłonnych >1 mm], IIIB oraz IIIC), po całkowitej resekcji.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynyb 2 mg raz na dobę) lub dwa placebo przez okres 12 miesięcy. Warunkiem włączenia do badania była całkowita resekcja czerniaka z radykalną limfadenektomią w ciągu 12 tygodni poprzedzających randomizację. Wcześniejsze stosowanie wszelkiego układowego leczenia przeciwnowotworowego, w tym radioterapii nie było dozwolone. Pacjenci z wcześniejszym nowotworem złośliwym w wywiadzie spełniali kryteria włączenia, o ile choroba nie występowała u nich przez co najmniej 5 lat. Pacjenci z nowotworami złośliwymi z potwierdzoną obecnością aktywujących mutacji RAS nie spełniali kryteriów włączenia. Stratyfikację pacjentów przeprowadzono z uwzględnieniem obecności mutacji BRAF (V600E lub V600K) i stadium zaawansowania choroby przed zabiegiem chirurgicznym (w zależności od podstopnia w ramach III stadium zaawansowania, wskazującego na różny poziom zajęcia węzłów chłonnych oraz wielkość i owrzodzenie guza pierwotnego) korzystając z 7. edycji systemu klasyfikacji czerniaka wg Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC). Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Radiologicznej oceny guza dokonywano co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata, a następnie co 6 miesięcy, do stwierdzenia pierwszego nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS; najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy), czas bez nawrotów (FFR) i przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS).

Łącznie 870 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia skojarzonego (n=438) i do grupy placebo (n=432). Większość pacjentów była rasy białej (99%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 51 lat (18% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). Do badania włączono pacjentów z chorobą o wszystkich podstopniach III stadium zaawansowania przed resekcją; u 18% z tych pacjentów występowało zajęcie węzłów stwierdzone wyłącznie w badaniu mikroskopowym i brak owrzodzenia w guzie pierwotnym. U większości pacjentów występowała mutacja BRAF V600E (91%). Mediana czasu trwania obserwacji (od randomizacji do ostatniego kontaktu lub zgonu) wyniosła 2,83 roku w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynybem oraz 2,75 roku w grupie placebo.

Wyniki pierwotnej analizy RFS przedstawiono w Tabeli 13. Badanie wykazało statystycznie znamiennej różnicę w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego RFS występującą między grupami terapeutycznymi, mediana RFS wyniosła 16,6 miesiąca w grupie placebo, a w grupie leczenia skojarzonego nie została jeszcze osiągnięta (HR: 0,47; 95% przedział ufności: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Obserwowana korzyść w odniesieniu do RFS była konsekwentnie wykazywana we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć i rasę. Wyniki były również spójne w odniesieniu do czynników stratyfikacji obejmujących stadium choroby i typ mutacji BRAF V600.

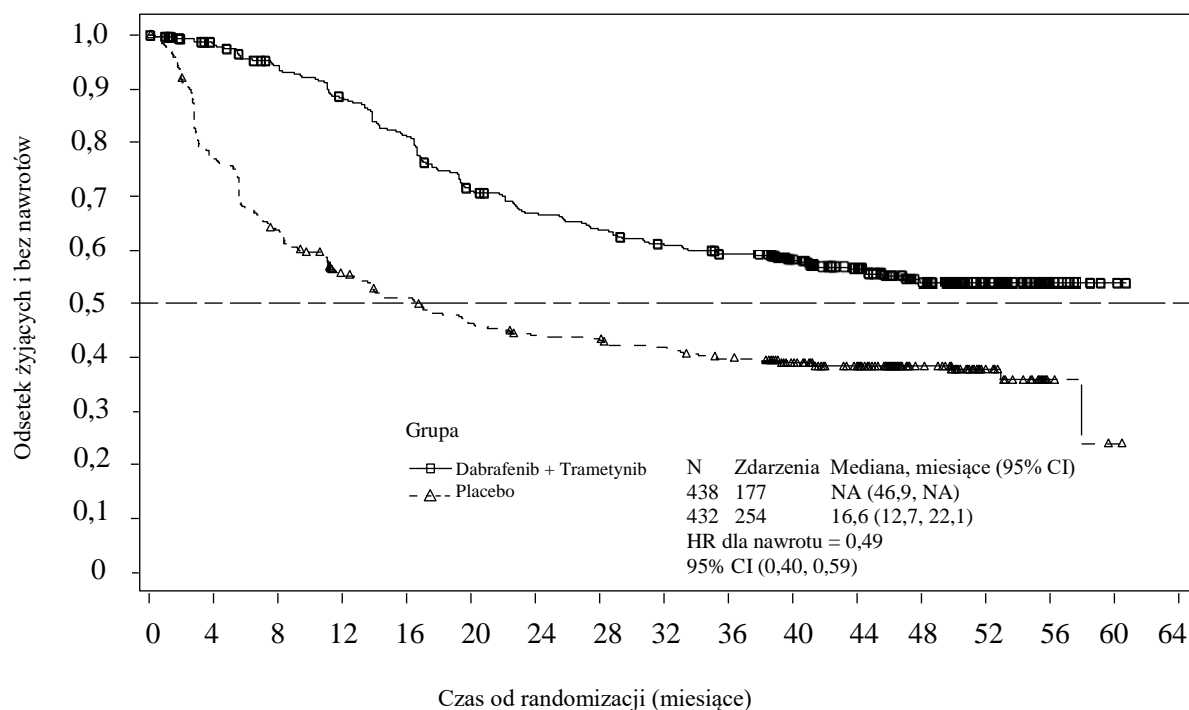
Tabela 13 Wyniki dotyczące RFS w ocenie badacza w badaniu BRF115532 (COMBI-AD)

Parametr RFS	Dabrafenib + Trametynib N=438	Placebo N=432
Liczba zdarzeń, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Nawrót	163 (37%)	247 (57%)
Nawrót z przerzutem odległym	103 (24%)	133 (31%)
Zgon	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (miesiące)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Współczynnik ryzyka ^[1]		0,47
(95% CI)		(0,39, 0,58)
wartość p ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
Wskaźnik 1-letni (95% CI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Wskaźnik 2-letni (95% CI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Wskaźnik 3-letni (95% CI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

^[1] Współczynnik ryzyka otrzymano ze stratyfikowanego modelu Pike'a.
^[2] Wartość p otrzymano z dwustronnego stratyfikowanego logarytmicznego testu rang (czynniki stratyfikacji były stadium choroby-IIIa w por. z IIIB w por. z IIIC-i typ mutacji BRAF V600-V600E w por. z V600K)
NE = niemożliwe do oszacowania

Na podstawie zaktualizowanych danych przy dodatkowej 10 miesięcznej obserwacji w porównaniu do pierwotnej analizy (minimalna 40 miesięczna obserwacja), korzyść w odniesieniu do RFS została utrzymana przy oszacowanym HR wynoszącym 0,49 [95% CI: (0,40, 0,59)] (Rycina 4).

Rycina 4 Krzywe Kaplana-Meiera dla RFS w badaniu BRF115532 (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT), zaktualizowane wyniki)



Pacjenci z ryzykiem

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
Dabrafenib + Tramety nib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Placebo	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

Na podstawie 153 zdarzeń (60 [14%] w grupie leczenia skojarzonego i 93 [22%] w grupie placebo) odpowiadających 26% uzyskanych danych z całkowitej docelowej liczby 597 zdarzeń OS, szacowany współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Wyniki te nie osiągnęły predefiniowanej wartości granicznej dla stwierdzenia znamienności statystycznej w pierwszej analizie okresowej OS (HR=0,50; p=0,000019). Szacunki dotyczące przeżycia po 1 roku i 2 latach od randomizacji wyniosły odpowiednio 97% i 91% w grupie leczenia skojarzonego oraz 94% i 83% w grupie placebo.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Badanie BRF113928

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tramety nibu w skojarzeniu z dabrafenibem badano w wielośrodkowym, nierandomizowanym, otwartym badaniu II fazy z trzema kohortami, do którego włączono pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600E, w stadium IV. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR oceniany na podstawie RECIST 1.1 oceniane przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały DoR, PFS, OS, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę populacyjną. ORR, DoR i PFS były również oceniane przez Niezależną Komisję Oceniającą w ramach analizy wrażliwości.

Kohorty włączano sekwencyjnie:

- Kohorta A: monoterapia (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę), 84 włączonych pacjentów. 78 pacjentów wcześniej otrzymywało leczenie układowe z powodu rozsianej choroby nowotworowej.
- Kohorta B: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i tramety nib 2 mg raz na dobę), 59 włączonych pacjentów. Pięćdziesięciu siedmiu (57) pacjentów otrzymywało wcześniej 1-3 schematy leczenia układowego z powodu rozsianej choroby nowotworowej. Dwóch (2) pacjentów nie otrzymywało wcześniej żadnego leczenia układowego oraz zostali poddani analizie dla pacjentów włączonych do kohorty C.

- Kohorta C: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę), 34 włączonych pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy badany jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu rozsianej choroby nowotworowej.

Wśród łącznej liczby 93 pacjentów włączonych do kohort B i C otrzymujących leczenie skojarzone, większość stanowili pacjenci rasy białej (>90%), z podobnym odsetkiem kobiet i mężczyzn (odpowiednio 54% i 46%), a mediana wieku wyniosła 64 lata wśród pacjentów otrzymujących leczenie 2-giego lub wyższego rzutu i 68 lat wśród pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu. U większości pacjentów (94%) włączonych do kohort otrzymujących leczenie skojarzone stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 lub 1. Dwudziestu sześciu (26) pacjentów (28%) nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów występował rak nieplaskonabłonkowy. W populacji wcześniej leczonej 38 osób (67%) otrzymało jeden schemat układowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu rozsianego nowotworu.

W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, czyli ORR ocenianego przez badacza, ORR w populacji otrzymującej leczenie pierwszego rzutu wyniósł 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a w populacji wcześniej leczonej ORR wyniósł 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Wartości te osiągnęły znamienność statystyczną, aby odrzucić hipotezę zerową, że ORR dla dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w tej populacji z NDRP był mniejszy lub równy 30%. Wyniki ORR ocenione przez IRC były zgodne z oceną badacza. Odpowiedź była trwała, a mediana DoR we wcześniej leczonej populacji osiągnęła 9,8 miesiące (95% CI, 6,9; 16,0) zgodnie z oceną badacza. W populacji otrzymującej leczenie pierwszego rzutu u 68% nie doszło do progresji choroby po 9 miesiącach. Mediany DoR i PFS nie mogły być jeszcze oszacowane (Tabela 14).

Tabela 14 Podsumowanie skuteczności w kohortach otrzymujących leczenie skojarzone, wg oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej

Punkt końcowy	Analiza	Leczenie skojarzone 1-go rzutu n=36¹	Leczenie skojarzone 2-ego rzutu i dalsze n=57¹
Potwierdzona odpowiedź całkowita n (%) (95% CI)	Przez Badacza	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	38 (66,7%) (52,9, 78,6)
	Przez IRC	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Mediana DoR Miesiące (95% CI)	Przez Badacza	NE ² (8,3, NE)	9,8 (6,9, 16,0)
	Przez IRC	NE (6,9, NE)	12,6 (5,8, NE)
Mediana PFS Miesiące (95% CI)	Przez Badacza	- ³	10,2 (6,9, 16,7)
	Przez IRC	- ³	8,6 (5,2, 16,8)
Mediana OS Miesiące (95% CI)	-	24,6 (11,7, NE) ⁴	18,2 (14,3, NE)
¹ Data odcięcia danych: 8 sierpnia 2016 r. ² NE: Niemożliwe do oceny ³ Mediana PFS obecnie nie jest oszacowana ⁴ Odsetek zdarzeń dla wyliczenia OS wyniósł 28% i dlatego zdefiniowana mediana nie może być jeszcze oszacowana			

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań trametynibu w leczeniu czerniaka oraz nowotworu złośliwego we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trametynib jest wchłaniany po podaniu doustnym, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi 1,5 godziny od przyjęcia dawki. Średnia całkowita biodostępność jednej tabletki w dawce 2 mg wynosi 72% względem mikrodawki dożylniej. Zwiększenie ekspozycji (C_{max} i AUC) po podaniu wielokrotnym było proporcjonalne do dawki. Po podawaniu dawki 2 mg raz na dobę, średnia geometryczna C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ w stanie stacjonarnym i stężenie przed podaniem kolejnej dawki wynosiły odpowiednio 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml i 12,1 ng/ml, przy niewielkim stosunku największego do najmniejszego stężenia (1,8). Zmienność osobnicza w stanie stacjonarnym była niewielka (<28%). Średni współczynnik kumulacji trametynibu po wielokrotnym podawaniu dawki 2 mg raz na dobę wynosił 6,0. Stan stacjonarny osiągnięto przed dniem 15.

Podanie pojedynczej dawki trametynibu z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu skutkowało odpowiednio 70% i 10% zmniejszeniem C_{max} i AUC w porównaniu z podaniem na czczo (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Dystrybucja

Trametynib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 97,4%. Objętość dystrybucji trametynibu wynosi ok. 1200 l po podaniu mikrodawki dożylniej 5 μ g.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* i *in vivo* wykazano, że trametynib jest metabolizowany głównie poprzez samą deacetylację lub deacetylację z monooksygenacją. Deacetylowany metabolit jest dalej metabolizowany poprzez glukuronidację. Utlenianie z udziałem izoenzymów CYP3A4 jest uważane za poboczny szlak metaboliczny. Deacetylacja przebiega z udziałem karboksylesteraz 1b, 1c i 2, z możliwym współudziałem innych enzymów hydrolitycznych.

Po podaniu pojedynczej dawki i wielokrotnych dawek trametynibu, trametynib w postaci niezmienionej jest głównym związkiem krążącym w osoczu.

Eliminacja

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki wynosi 127 godzin (5,3 dnia). Klirens trametynibu w osoczu po podaniu dożylnym wynosi 3,21 l/h.

Całkowity odzysk dawki był niewielki w ciągu 10-dniowego okresu pobierania materiału (< 50%) po podaniu pojedynczej dawki doustnej trametynibu znakowanego radioaktywnie w postaci roztworu, z uwagi na długi okres półtrwania w fazie eliminacji. Substancja związana z lekiem była wydalana głównie z kałem (> 80% odzysk dawki radioaktywnej) i w mniejszym stopniu z moczem (\leq 19%). Mniej niż 0,1% dawki było wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazuje, że niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute [NCI]) nie ma istotnego wpływu na klirens trametynibu po podaniu doustnym. Brak dostępnych danych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametynibu, należy zachować ostrożność podczas podawania tego leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Z uwagi na niewielkie wydalanie trametynibu poprzez nerki, zaburzenie czynności nerek nie powinno mieć klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę trametynibu. Farmakokinetykę trametynibu scharakteryzowano u 223 pacjentów włączonych do badań klinicznych trametynibu z łagodnym zaburzeniem czynności nerek i 35 pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek metodą populacyjnej analizy farmakokinetyki. Łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek nie miało wpływu na ekspozycję na trametynib (< 6% dla każdej grupy). Brak dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej (zakres od 19 do 92 lat) stwierdzono, że wiek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę trametynibu. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone (patrz punkt 4.8).

Rasa

Brak dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu rasy na farmakokinetykę trametynibu, ponieważ dane kliniczne ograniczają się do rasy kaukaskiej.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę trametynibu u dzieci i młodzieży.

Masa ciała i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć i masa ciała mają wpływ na klirens trametynibu po podaniu doustnym. Mimo że kobiety o mniejszej masie ciała będą bardziej narażone na lek niż mężczyźni o większej masie ciała, różnice te nie powinny być znaczące klinicznie i nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Interakcje z produktami leczniczymi

Wpływ trametynibu na enzymy metabolizujące leki i nośniki: dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu trametynibu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych jest niewielkie. Na podstawie badań *in vitro*, trametynib nie jest inhibitorem CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że trametynib jest inhibitorem CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, induktorem CYP3A4 i hamuje nośniki OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp i BCRP. Biorąc jednak pod uwagę niewielką dawkę oraz niewielką ekspozycję układową względem wartości hamowania lub pobudzania w warunkach *in vitro*, trametynibu nie uznaje się za inhibitor lub induktor tych enzymów lub nośników w warunkach *in vivo*; nie można jednak wykluczyć przejściowego hamowania substratów BCRP w jelicie (patrz punkt 4.5).

Wpływ innych produktów leczniczych na trametynib: Dane *in vitro* i *in vivo* sugerują, że prawdopodobieństwo wpływu innych produktów leczniczych na farmakokinetykę trametynibu jest niewielkie. Trametynib nie jest substratem enzymów CYP lub transporterów BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 i MATE1. Trametynib jest *in vitro* substratem BSEP i nośnika błonowego P-gp. Mimo, iż jest mało prawdopodobne, by zahamowanie BSEP miało wpływ na ekspozycję na trametynib, nie można wykluczyć zwiększenia stężenia trametynibu po silnym zahamowaniu aktywności wątrobowej P-gp (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego trametynibu. Trametynib nie wykazywał genotoksyczności w badaniach oceniających rewersję mutacji u bakterii, aberracje chromosomowe w komórkach ssaków i indukowanie mikrojąder w szpiku kostnym szczurów.

Trametynib może zaburzać płodność u kobiet. W badaniach po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano zwiększenie częstości tworzenia torbieli pęcherzyków i zmniejszenie ciała żółtego u samic szczurów po ekspozycji poniżej klinicznego narażenia człowieka na podstawie AUC.

Ponadto, u młodych osobników szczura otrzymujących trametynib obserwowano zmniejszenie masy jajników, niewielkie opóźnienia cech dojrzewania płciowego samic (otwarcia pochwy i większej częstości występowania znaczących zakończeń przewodów mlecznych w obrębie gruczołu sutkowego) oraz nieznaczny przerost nabłonka powierzchni macicy. Wszystkie te działania były odwracalne po okresie bez leczenia, a ich wystąpienie przypisywano właściwościom farmakologicznym leku. W badaniach toksyczności prowadzonych na szczurach i psach, trwających do 13 tygodni, nie stwierdzono jednak wpływu leczenia na tkanki rozrodcze samców.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu prowadzonych na szczurach i królikach, trametynib indukował działania toksyczne u matki i płodu. U szczurów obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów i zwiększenie liczby poronień po ekspozycji poniżej lub nieco powyżej ekspozycji klinicznej na podstawie AUC. W badaniu toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu królików obserwowano zmniejszenie masy ciała płodów, zwiększenie częstości poronień oraz zwiększenie częstości występowania niepełnego kostnienia i deformacji kośćca po ekspozycji subklinicznej na podstawie AUC.

W badaniach, w których podawano dawki wielokrotne, działania wynikające z ekspozycji na trametynib manifestowały się głównie na skórze, w przewodzie pokarmowym, układzie krwiotwórczym, kościach i wątrobie. Większość działań niepożądanych ustępowała po okresie bez leczenia. U szczurów, po 8 tygodniach stosowania dawki $\geq 0,062$ mg/kg/dobę (około 0,8 ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) obserwowano martwicę komórek wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

U myszy obserwowano zmniejszenie tętna, masy serca i zaburzenia czynności lewej komory serca bez zmian patologicznych w tkance serca po 3 tygodniach stosowania trametynibu w dawce $\geq 0,25$ mg/kg/dobę (dawka stanowiąca ok. 3-krotność ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC). U dorosłych szczurów mineralizacja wielu narządów wiązała się ze zwiększeniem stężenia fosforu w surowicy i była ściśle związana z martwicą serca, wątroby i nerek oraz krwotokami do płuc po ekspozycji porównywalnej do ekspozycji klinicznej u ludzi. U szczurów obserwowano przerost chrząstki nasadowej i zwiększony obrót kostny, jednak przerost chrząstki nasadowej nie powinien być klinicznie istotny u dorosłych ludzi. U szczurów i psów po podaniu trametynibu w dawce równej lub mniejszej niż ekspozycja kliniczna obserwowano martwicę szpiku kostnego, atrofię tkanki limfatycznej w grasicy i GALT oraz martwicę tkanki limfatycznej węzłów chłonnych, śledziony i grasicy, co może wpływać na niedobory odporności. U młodych osobników szczura po podaniu dawki 0,35 mg/kg mc./dobę (stanowiącej około dwukrotność ekspozycji klinicznej u osób dorosłych określanej na podstawie pola AUC) obserwowano zwiększenie masy serca przy braku zmian w badaniu histopatologicznym.

W prowadzonym w warunkach *in vitro* badaniu mysich fibroblastów 3T3 z użyciem testu wychwyty czerwieni obojętnej (ang. NRU, Neutral Red Uptake) trametynib wykazywał fototoksyczność w stężeniach znacznie większych od ekspozycji klinicznej (IC_{50} wynoszące 2,92 μ g/ml, stężenie ≥ 130 większe niż ekspozycja kliniczna na podstawie wartości C_{max}), co wskazuje na małe ryzyko fototoksyczności u pacjentów przyjmujących trametynib.

Skojarzenie z dabrafenibem

W badaniu prowadzonym na psach, w którym trametynib i dabrafenib podawano w skojarzeniu przez 4 tygodnie, obserwowano objawy toksycznego wpływu na przewód pokarmowy i zmniejszoną liczbę limfocytów w grasicy przy mniejszej ekspozycji na lek niż ekspozycja u psów otrzymujących sam trametynib. Natomiast inne objawy toksyczności były podobne jak te obserwowane w porównawczych badaniach z monoterapią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Hypromeloza (E464)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Magnezu stearynian (E470b)

Sodu laurylosiarczan

Krzemu dwutlenek koloidalny (E551)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Glikol polietylenowy

Żelaza tlenek żółty (E172)

Mekinist 2 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Mannitol (E421)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460)

Hypromeloza (E464)

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Magnezu stearynian (E470b)

Sodu laurylosiarczan

Krzemu dwutlenek koloidalny (E551)

Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Glikol polietylenowy

Polisorbat 80 (E433)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

Butelka przed otwarciem:

2 lata

Po otwarciu butelki:

30 dni w temperaturze nie wyższej niż 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C to 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

Butelkę należy przechowywać szczelnie zamkniętą.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Butelka zawiera środek osuszający.

Wielkości opakowań: Jedna butelka zawiera 7 albo 30 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mekinist 0,5 mg tabletki powlekane
EU/1/14/931/001
EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg tabletki powlekane
EU/1/14/931/005
EU/1/14/931/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 czerwca 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 14 lutego 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>