

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Mekinist 0,5 mg potahované tablety

Mekinist 2 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Mekinist 0,5 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum et dimethylis sulfoxidum v množství odpovídajícím trametinibum 0,5 mg.

Mekinist 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum et dimethylis sulfoxidum v množství odpovídajícím trametinibum 2 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Mekinist 0,5 mg potahované tablety

Žluté, téměř oválné, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 5,0 x 9,0 mm, s vyraženým logem společnosti na jedné straně a „TT“ na druhé straně.

Mekinist 2 mg potahované tablety

Růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o rozměrech přibližně 7,6 mm, s vyraženým logem společnosti na jedné straně a „LL“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Melanom

Trametinib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz body 4.4 a 5.1).

Klinická účinnost trametinibu užívaného v monoterapii nebyla prokázána u pacientů, u nichž došlo k progresi onemocnění po předcházející léčbě inhibitory BRAF (viz bod 5.1).

Adjuvantní léčba melanomu

Trametinib je v kombinaci s dabrafenibem indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Trametinib v kombinaci s dabrafenibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba trametinibem má být zahájena a vedena pouze kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorové léčby.

Pacient musí mít před zahájením léčby trametinibem potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu.

### Dávkování

Doporučená dávka trametinibu, užívaného buď v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem, je 2 mg jednou denně. Doporučená dávka dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně.

### Délka léčby

Je doporučeno pokračovat v léčbě trametinibem, dokud z ní má pacient prospěch nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita (viz tabulka 2). Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci onemocnění nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita.

### Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky trametinibu, má být tato dávka užitá jenom tehdy, pokud do další plánované dávky zbývá více než 12 hodin.

Pokud dojde k vynechání dávky dabrafenibu, podávaného v kombinaci s trametinibem, má být dávka dabrafenibu užitá jenom tehdy, pokud do další plánované dávky zbývá více než 6 hodin.

### Úprava dávkování

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, přerušení léčby nebo trvalé ukončení léčby (viz tabulky 1 a 2).

Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje (pro další informace viz SmPC dabrafenibu).

**Tabulka 1 Doporučené snižování dávek**

<b>Dávkovací hladina</b>	<b>Dávka trametinibu</b> Užíván v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem	<b>Dávka dabrafenibu*</b> Pouze je-li užíván v kombinaci s trametinibem
Zahajovací dávka	2 mg jednou denně	150 mg dvakrát denně
První snížení	1,5 mg jednou denně	100 mg dvakrát denně
Druhé snížení	1 mg jednou denně	75 mg dvakrát denně
Třetí snížení (jenom v kombinaci)	1 mg jednou denně	50 mg dvakrát denně
Snížení dávek trametinibu pod 1 mg jednou denně není doporučeno, pokud se užívá v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem. Snížení dávek dabrafenibu pod 50 mg dvakrát denně není doporučeno, pokud se užívá v kombinaci s trametinibem.		
* Na pokyny k dávkování a způsobu podání v případě léčby dabrafenibem v monoterapii se podívejte do SmPC dabrafenibu.		

**Tabulka 2 Schéma úpravy dávkování na základě stupně nežádoucích účinků (kromě pyrexie)**

Stupeň (CTC-AE)*	Doporučená úprava dávky trametinibu Užívaného v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem
Stupeň 1 nebo 2 (tolerovatelný)	Pokračujte v léčbě a sledujte klinický stav pacienta.
Stupeň 2 (netolerovatelný) nebo stupeň 3	Přerušete léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu, nebo přerušete léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu.
* Intenzita klinických nežádoucích účinků je stanovena na základě CTC-AE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) verze 4.0.	

Tam, kde jsou nežádoucí účinky u pacienta úspěšně zvládnuty, lze zvážit opětovné postupné zvyšování dávky ve stejných krocích, jako probíhalo její snižování. Dávka nemá přesáhnout 2 mg jednou denně.

### *Pyrexie*

Pokud je tělesná teplota pacienta  $\geq 38$  °C, léčba (trametinibem, pokud se používá v monoterapii, a trametinibem i dabrafenibem, pokud se používají v kombinaci) má být přerušena. V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo acetaminofen/paracetamol. V případech, kdy jsou antipyretika nedostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce a pokud je to nezbytné, má být zahájena léčba v souladu s místní praxí (viz bod 4.4).

Trametinib nebo trametinib i dabrafenib, pokud se používají v kombinaci, mají být znovu nasazeny, pokud je pacient bez příznaků po dobu nejméně 24 hodin, buď (1) ve stejné dávce, nebo (2) v dávce snížené o jednu dávkovací hladinu, pokud se pyrexie opakuje a/nebo byla doprovázena dalšími závažnými příznaky, včetně dehydratace, hypotenze nebo selhání ledvin.

V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit jejich podávání nebo ukončit léčba oběma látkami současně. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu z těchto dvou látek, jsou popsány níže pro uveitidu, malignitu s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluze retinální žíly (retinal vein occlusion, RVO), odchlípení pigmentového epitelu sítnice (retinal pigment epithelial detachment, RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida (primárně spojené s trametinibem).

### Výjimky ve změně dávkování (kde je snížena dávka jenom jedné ze dvou látek) u vybraných nežádoucích účinků

#### *Uveitida*

V případě výskytu uveitidy není nutná úprava dávkování, pokud je léčba uveitidy lokálně aplikovanými léky úspěšná. Pokud není lokální léčba uveitidy účinná, přerušete podávání dabrafenibu až do vymizení očního zánětu a poté opětovně zahajte podávání dabrafenibu sníženou dávkou o jednu dávkovací hladinu. Změna dávky trametinibu se nevyžaduje, když je užíván v kombinaci s dabrafenibem. (viz bod 4.4).

#### *Malignity mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS*

U pacientů s malignitou mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS musí být zváženy přínosy a rizika před pokračováním léčby dabrafenibem. Změna dávky trametinibu se nevyžaduje, když je užíván v kombinaci s dabrafenibem.

#### *Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)/dysfunkce levé komory*

Léčba trametinibem má být přerušena u pacientů s asymptomatickým, > 10% absolutním poklesem LVEF proti výchozímu stavu a s ejekční frakcí pod stanoveným dolním limitem normálních hodnot (LLN, lower limit of normal), (viz bod 4.4). Při užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se nevyžaduje změna dávky dabrafenibu. Pokud dojde k úpravě LVEF, může být léčba trametinibem obnovena, ale dávka má být snížena o jednu dávkovací hladinu a pacient má být pečlivě monitorován (viz bod 4.4).

Léčba trametinibem má být trvale ukončena u pacientů s dysfunkcí levé komory stupně 3 nebo 4 nebo s klinicky významným snížením LVEF, které se neupraví do 4 týdnů (viz bod 4.4).

#### *Okluze retinální žíly (RVO) a odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED)*

Pokud pacienti kdykoli v průběhu léčby trametinibem hlásí nově vzniklé poruchy vidění, jako je zhoršení centrálního vidění, rozmazané vidění nebo ztráta zraku, doporučuje se okamžité provedení oftalmologického vyšetření. U pacientů, u nichž je diagnostikována okluze retinální žíly, má být léčba trametinibem podáváním jak v monoterapii, tak v kombinaci s dabrafenibem, trvale ukončena. Při užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se nevyžaduje změna dávky dabrafenibu. V případě diagnózy odchlípení sítnice je třeba upravit dávkování trametinibu podle tabulky 3 (viz bod 4.4).

**Tabulka 3 Doporučená úprava dávkování trametinibu při odchlípení sítnice**

Odchlípení sítnice stupně 1	Pokračujte v léčbě, provádějte vyšetření sítnice každý měsíc až do zahojení. Pokud se odchlípení sítnice zhoršuje, postupujte podle pokynů uvedených níže a přerušete léčbu trametinibem až na 3 týdny.
Odchlípení sítnice stupně 2-3	Přerušete léčbu trametinibem až na 3 týdny.
Odchlípení sítnice stupně 2-3, které se během 3 týdnů zlepšilo na stupeň 0-1	Zahajte léčbu nižší dávkou trametinibu (sníženou o 0,5 mg), nebo ukončete léčbu u pacientů užívajících 1 mg trametinibu denně.
Odchlípení sítnice stupně 2-3, které se během 3 týdnů nezlepšilo alespoň na stupeň 1	Trvale ukončete léčbu trametinibem.

#### *Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida*

U pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou včetně pacientů s novými nebo progredujícími plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty musí být léčba trametinibem přerušena a je nutné pokračovat v klinickém sledování. U pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou související s léčbou musí být léčba trametinibem trvale ukončena. Při užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se v případě výskytu ILD či pneumonitidy změna dávky dabrafenibu nevyžaduje.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou pro trametinib k dispozici žádné klinické údaje, a proto potenciální nutnost úpravy úvodní dávky nelze stanovit. Trametinib je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s dabrafenibem.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Dostupné údaje z klinické farmakologické studie naznačují omezený vliv středně těžké až těžké poruchy funkce jater na expozici trametinibu (viz bod 5.2). Trametinib je třeba u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s dabrafenibem.

### Pacienti jiné než kavkazské rasy

Bezpečnost a účinnost trametinibu u pacientů jiné než bělošské (kavkazské) rasy nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Starší pacienti

U pacientů > 65 let není nutná úprava úvodní dávky. U pacientů > 65 let může být častější potřeba úpravy dávkování (viz tabulky 1 a 2 výše), (viz bod 4.8).

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost trametinibu u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Studie u zvířecích mláďat prokázaly nežádoucí účinky trametinibu, které u dospělých zvířat nebyly pozorovány (viz bod 5.3).

### Způsob podání

Trametinib se užívá perorálně a zapíjí se sklenicí vody. Tablety se nesmí žvýkat ani drtit a mají se užívat bez jídla, nejméně 1 hodinu před jídlem nebo nejméně 2 hodiny po jídle.

Je doporučeno užívat dávku trametinibu každý den přibližně ve stejnou dobu. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu.

Pokud pacient po užití trametinibu zvrací, nemá užít dávku přípravku znovu, ale má užít až další plánovanou dávku.

Informace o způsobu podání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem naleznete v SmPC dabrafenibu.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem je nutné před zahájením léčby prostudovat SmPC dabrafenibu. V SmPC dabrafenibu naleznete další informace týkající se upozornění a opatření spojených s léčbou dabrafenibem.

### Testování na přítomnost mutace V600 genu BRAF

Účinnost a bezpečnost trametinibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem s negativním výsledkem testu na přítomnost mutace V600 genu BRAF.

### Monoterapie trametinibem ve srovnání s inhibitory BRAF

Monoterapie trametinibem u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF nebyla v klinické studii srovnávána s terapií BRAF inhibítorem. Na základě porovnání mezi studiemi se jeví celkové přežití a přežití bez progresu srovnatelné u trametinibu a BRAF inhibítoru, avšak celkový podíl odpovědí na léčbu byl nižší u pacientů léčených trametinibem než u pacientů léčených BRAF inhibitory.

## Trametinib v kombinaci s dabrafenibem u pacientů s melanomem po progresi onemocnění na léčbě inhibítorem BRAF

Údaje u pacientů, kteří užívali trametinib v kombinaci s dabrafenibem po předchozí progresi onemocnění na léčbě inhibítorem BRAF, jsou omezené. Tyto údaje ukazují, že u těchto pacientů bude účinnost kombinace nižší (viz bod 5.1). Z toho důvodu by před léčbou touto kombinací měly být zváženy u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory jiné léčebné možnosti. Pořadí různých typů léčby u pacientů, u nichž došlo k progresi onemocnění na předcházející léčbě inhibítorem BRAF, nebyla dosud stanovena.

### Nové malignity

Nové malignity kožní lokalizace a lokalizace mimo kůži se můžou vyskytovat, když je trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem.

### Kožní malignity

#### *Spinocelulární karcinom (cuSCC)*

Případy cuSCC (včetně keratoakantomu) byly hlášeny u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. Spinocelulární karcinom je možné řešit excízi, změna léčby není vyžadována. Více informací naleznete v SmPC dabrafenibu (bod 4.4).

#### *Nový primární melanom*

U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy nově diagnostikovaného primárního melanomu. Případy nového primárního melanomu je možné léčit excízi a nevyžadují změnu léčby. Více informací naleznete v SmPC dabrafenibu (bod 4.4).

### Malignity mimo kožní lokalizaci

U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. V případě užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem prostudujte SmPC dabrafenibu (bod 4.4). V případě malignit s mutacemi v RAS se nevyžaduje změna dávky trametinibu užívaného v kombinaci s dabrafenibem.

### Hemoragie

U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie (viz bod 4.8). Pravděpodobnost vzniku těchto příhod u pacientů s nízkým počtem trombocytů (< 75 000) nebyla stanovena, protože tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni. Riziko hemoragie může být zvýšené při současné antiagregační nebo antikoagulační léčbě. Pokud se hemoragie vyskytne, má být pacient léčen tak, jak je klinicky indikováno.

### Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)/dysfunkce levé komory

Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno snížení LVEF (viz bod 4.8). V klinických studiích byl medián doby do výskytu dysfunkce levé komory, srdečního selhání a snížení LVEF 2 až 5 měsíců.

Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. Pacienti s dysfunkcí levé komory, se srdečním selháním třídy II, III nebo IV podle New York Heart Association, akutním koronárním syndromem v průběhu posledních 6 měsíců, klinicky významnými nezvládnutými arytmiemi a nezvládnutou hypertenzí byli vyloučeni z klinických studií a bezpečnost použití trametinibu u této populace proto není známa. LVEF má být posouzena u všech pacientů před zahájením léčby trametinibem, jeden měsíc po zahájení léčby a poté po celou dobu léčby v přibližně 3měsíčních intervalech (úprava dávkování viz bod 4.2).

U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem se ojediněle objevila akutní, závažná dysfunkce levé komory srdeční, způsobená myokarditidou. Po ukončení léčby bylo pozorováno úplné odeznění obtíží. Při zhoršujících se známkách nebo příznacích srdeční dysfunkce mají mít lékaři na paměti možnost myokarditidy.

### Pyrexie

Horečka byla hlášena v klinických studiích s trametinibem v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8). Výskyt a závažnost horečky jsou zvýšeny v případě kombináční terapie (viz SmPC dabrafenibu bod 4.4). U pacientů, kteří užívají trametinib v kombinaci s dabrafenibem, může být horečka doprovázena těžkým rigorem, dehydratací a hypotenzí, která může v některých případech vést k akutní renální insuficienci.

Pokud je tělesná teplota pacienta  $\geq 38$  °C, léčba (trametinibem, pokud se používá v monoterapii, a trametinibem i dabrafenibem, pokud se používají v kombinaci) má být přerušena (viz bod 5.1). V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo acetaminofenon/paracetamol. V případech, kdy jsou antipyretika nedostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce. Pokud horečka ustoupí, lze léčbu zahájit znovu. Pokud je horečka spojena s dalšími závažnými známkami nebo příznaky, lze léčbu po poklesu horečky a na základě klinického obrazu znovu zahájit, ale s použitím nižší terapeutické dávky (viz bod 4.2).

### Hypertenze

V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, a to u pacientů s preexistující hypertenzí i bez ní (viz bod 4.8). Krevní tlak má být měřen před zahájením léčby a monitorován v jejím průběhu, hypertenze má být léčena odpovídající standardní terapií.

### Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

V klinické studii fáze III se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitida, všech pět pacientů muselo být hospitalizováno. Medián doby do prvního výskytu intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonitidy byl 160 dní (rozmezí 60 až 172 dní). Ve studiích MEK115306 a MEK116513 se u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem u < 1 % (2/209), respektive 1 % (4/350), objevila pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění (viz bod 4.8).

Léčbu trametinibem je třeba přerušit a pokračovat v klinickém sledování u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou související s léčbou (viz bod 4.2). V případě užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se může pokračovat v podávání dabrafenibu ve stejné dávce.

### Poruchy vidění

U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se mohou objevit poruchy spojené s narušeným viděním, včetně odchlípení pigmentového epitelu sítnice a okluze retinální žíly. V klinických studiích s trametinibem byly hlášeny příznaky jako rozmazané vidění, snížená ostrost a další projevy spojené s viděním (viz bod 4.8). V klinických studiích byly také u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem hlášeny případy uveitidy a iridocyklitidy.



Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Bezpečnost trametinibu nebyla stanovena u jedinců s predispozičními faktory pro okluzi retinální žíly, včetně nezaléčeného glaukomu nebo okulární hypertenze, nezaléčené hypertenze, nezaléčeného diabetu nebo hyperviskózního nebo hyperkoagulačního syndromu v anamnéze.

Pokud pacienti kdykoli v průběhu léčby trametinibem hlásí nově vzniklé poruchy vidění, jako je zhoršení centrálního vidění, rozmazané vidění nebo ztráta zraku, je doporučeno okamžité provedení oftalmologického vyšetření. V případě diagnózy odchlípení pigmentového epitelu sítnice je třeba upravit dávkování trametinibu podle tabulky 3 (viz bod 4.2); v případě diagnostikované uveitidy prostudujte SmPC dabrafenibu, bod 4.4. U pacientů, u nichž je diagnostikována okluze retinální žíly, má být léčba trametinibem trvale ukončena. Změna dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem po stanovení diagnózy okluze retinální žíly nebo odchlípení retinálního pigmentu není vyžadována. Změna dávky trametinibu užívaného v kombinaci s dabrafenibem po stanovení diagnózy uveitidy není vyžadována.

### Vyrážka

Vyrážka byla pozorována u přibližně 60 % pacientů ve studiích s trametinibem v monoterapii a u přibližně 24 % pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8). Většina těchto případů byla stupně závažnosti 1 nebo 2 a nevyžadovala přerušení podávání trametinibu nebo snížení dávky.

### Rhabdomyolýza

Rhabdomyolýza byla hlášena u pacientů užívajících trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8). V některých případech byli pacienti schopni pokračovat v léčbě trametinibem. V závažnějších případech byla nutná hospitalizace, přerušení nebo úplné ukončení podávání trametinibu nebo kombinace trametinibu a dabrafenibu. Známky či příznaky rhabdomyolýzy vyžadují odpovídající klinické zhodnocení a indikovanou léčbu.

### Selhání ledvin

V klinických studiích bylo u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem zjištěno selhání ledvin. Více informací naleznete v SmPC dabrafenibu (bod 4.4).

### Pankreatitida

V klinických studiích byla u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem hlášena pankreatitida. Více informací naleznete v SmPC dabrafenibu (bod 4.4).

### Účinky na játra

V klinických studiích s trametinibem v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8) byly hlášeny jaterní nežádoucí účinky. Doporučuje se, aby u pacientů léčených trametinibem bylo prováděno monitorování jaterních funkcí každé čtyři týdny po dobu 6 měsíců po zahájení léčby trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem. V monitorování jaterních funkcí je možno následně pokračovat podle klinické potřeby.

### Porucha funkce jater

Protože metabolismus a vylučování zlučí jsou primárními cestami vylučování trametinibu, je při podávání trametinibu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater zapotřebí opatrnost (viz body 4.2 a 5.2).

## Hluboká žilní trombóza (DVT)/plicní embolie (PE)

Plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza se mohou vyskytnout v průběhu užívání trametinibu buď v monoterapii, nebo v kombinaci s dabrafenibem. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete.

## Závažné kožní nežádoucí reakce

U pacientů užívajících kombinaci dabrafenib/trametinib byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být před zahájením terapie poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a v průběhu léčby pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit.

## Gastrointestinální poruchy

U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a nebo v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.8) byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem je zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů s rizikovými faktory pro gastrointestinální perforaci, včetně divertikulitidy v anamnéze, metastáz v gastrointestinálním traktu a současného užívání léčivých přípravků se známým rizikem gastrointestinální perforace.

## Sarkoidóza

U pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy sarkoidózy většinou postihující kůži, plíce, oči a lymfatické uzliny. Ve většině případů se v léčbě trametinibem a dabrafenibem pokračovalo. V případě diagnózy sarkoidózy je třeba zvážit příslušnou léčbu. Je důležité neinterpretovat sarkoidózu chybně jako progresí onemocnění.

## Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem pozorována hemofagocytyjící lymfohistiocytóza (HLH). Při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání trametinibu a dabrafenibu přerušeno a zahájena léčba HLH.

## Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinky jiných léčivých přípravků na trametinib

Vzhledem k tomu, že trametinib je metabolizován především deacetylací za pomoci hydrolytických enzymů (např. karboxylesterázy), je nepravděpodobné, že by jeho farmakokinetika byla ovlivněna jinými látkami přes metabolické interakce (viz bod 5.2). Lékové interakce prostřednictvím těchto hydrolytických enzymů nelze vyloučit a mohou mít vliv na expozici trametinibu.

Trametinib je *in-vitro* substrátem efluxního transportéru P-gp. Protože nelze vyloučit, že silná inhibice jaterního P-gp může vést ke zvýšení hladin trametinibu, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itraconazol).

#### Účinky trametinibu na jiné léčivé přípravky

Jak vyplývá z *in vitro* a *in vivo* údajů, není pravděpodobné, že by trametinib významně ovlivňoval farmakokinetiku jiných léčivých přípravků prostřednictvím interakce s CYP enzymy nebo s transportéry (viz bod 5.2). Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu.

Na základě klinických údajů se neočekává ztráta účinnosti hormonální antikoncepce při současném podávání s trametinibem v monoterapii (viz bod 5.2).

#### Léčba v kombinaci s dabrafenibem

Informace o interakcích při užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem naleznete v bodech 4.4 a 4.5 v SmPC dabrafenibu.

#### Vliv potravy na trametinib

Pacienti mají užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle, vzhledem k vlivu jídla na absorpci trametinibu (viz body 4.2 a 5.2).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Pacientky ve fertilním věku musí být informovány, že mají v průběhu léčby trametinibem a po dobu 16 týdnů po ukončení léčby používat účinné antikoncepční metody.

Užívání s dabrafenibem může snížit účinnost hormonální antikoncepce, a proto se má při užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem použít alternativní metoda antikoncepce (např. bariérová metoda antikoncepce). Další informace naleznete v SmPC dabrafenibu.

#### Těhotenství

Odpovídající kontrolované studie s trametinibem u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Trametinib se nemá podávat těhotným ženám. Pokud je trametinib užíván v průběhu těhotenství nebo pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby trametinibem, musí být informována o možném riziku pro plod.

#### Kojení

Není známo, zda se trametinib vylučuje do mateřského mléka. Protože se do mateřského mléka vylučuje mnoho léčivých přípravků, nelze riziko pro kojene dítě vyloučit. Trametinib se nemá podávat kojícím matkám. Rozhodnutí, zda kojení přerušit, nebo zda přerušit léčbu trametinibem, je třeba učinit s přihlédnutím k prospěchu kojení pro dítě a prospěchu z léčby pro ženu.

#### Fertilita

Údaje pro trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem týkající se člověka nejsou k dispozici. Studie fertility na zvířatech nebyly provedeny, ale byly pozorovány nežádoucí účinky na samičí pohlavní orgány (viz bod 5.3). Trametinib může narušit fertilitu u člověka.

### Muži užívající trametinib v kombinaci s dabrafenibem

Účinky dabrafenibu na spermatogenezi byly pozorovány u zvířat, kterým byl podáván dabrafenib. Pacienti (muži), užívající trametinib v kombinaci s dabrafenibem, musí být informováni o možném riziku narušení spermatogeneze, které může být ireversibilní. Další informace jsou uvedeny v SmPC dabrafenibu.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Trametinib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při zvažování, zda je pacient schopen provádět činnosti, které vyžadují úsudek a motorické nebo kognitivní schopnosti, je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků trametinibu. Pacienti mají být poučeni o možné únavě, závratích a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost trametinibu v monoterapii byla hodnocena ve studiích MEK114267, MEK113583 a MEK111054 u celkové populace 329 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF léčených trametinibem v dávce 2 mg jednou denně. Z těchto pacientů jich bylo 211 léčeno trametinibem pro melanom s mutací V600 genu BRAF v randomizované otevřené studii fáze III MEK114267 (METRIC) (viz bod 5.1). Nejčastější nežádoucí účinky trametinibu (incidence  $\geq 20\%$ ) zahrnovaly vyrážku, průjem, únavu, periferní edém, nauzeu a akneiformní dermatitidu.

Bezpečnost trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se hodnotila u celkové populace 1076 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF, pacientů po kompletní resekci melanomu stadia III s mutací V600 genu BRAF (adjuvantní léčba) a pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600 genu BRAF léčených trametinibem v dávce 2 mg jednou denně a dabrafenibem v dávce 150 mg dvakrát denně. Z těchto pacientů jich bylo 559 léčeno kombinací pro melanom s mutací V600 genu BRAF ve dvou randomizovaných studiích fáze III, MEK115306 (COMBI-d) a MEK116513 (COMBI-v), 435 pacientů bylo léčeno kombinací v adjuvantní léčbě melanomu stadia III s mutací V600 genu BRAF, po kompletní chirurgické resekci, v randomizované studii fáze III BRF115532 (COMBI-AD) a 82 pacientů bylo léčeno kombinací pro NSCLC s mutací V600 genu BRAF v multikohortové, nerandomizované studii fáze II BRF113928 (viz bod 5.1).

Nejčastější nežádoucí účinky (incidence  $\geq 20\%$ ) trametinibu v kombinaci s dabrafenibem byly horečka, únava, nauzea, zimnice, bolest hlavy, průjem, zvracení, bolest kloubů, a vyrážka.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky v souvislosti s trametinibem zaznamenané v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tabulce pro monoterapii trametinibem (tabulka 4) a pro trametinib v kombinaci s dabrafenibem (tabulka 5).

Nežádoucí účinky jsou shrnuty níže podle tříd orgánových systémů MedDRA.

Ke klasifikaci četnosti byla použita následující konvence:

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Zařazení do jednotlivých kategorií bylo provedeno na základě absolutních četností v klinických studiích. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uváděny sestupně dle závažnosti.

**Tabulka 4 Nežádoucí účinky při monoterapii trametinibem**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost (všechny stupně)</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Časté	Folikulitida
		Paronychium
		Celulitida
		Pustulózní vyrážka
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Časté	Anemie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Časté	Hypersenzitivita <sup>a</sup>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Časté	Dehydratace
<b>Poruchy oka</b>	Časté	Rozmazané vidění
		Periorbitální edém
		Poruchy vidění
	Méně časté	Chorioretinopatie
		Edém papily
		Odchlípení sítnice
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté	Dysfunkce levé komory
		Snížení ejekční frakce
	Méně časté	Bradykardie
		Srdeční selhání
<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté	Hypertenze
		Hemoragie <sup>b</sup>
	Časté	Lymfedém
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Velmi časté	Kašel
		Dušnost
	Časté	Pneumonitida
	Méně časté	Intersticiální plicní onemocnění
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Průjem
		Nauzea
		Zvracení
		Zácpa
		Bolest břicha
		Sucho v ústech
	Časté	Stomatitida
	Méně časté	Gastrointestinální perforace
Kolitida		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Velmi časté	Vyrážka
		Akneiformní dermatitida
		Suchá kůže
		Pruritus
		Alopecie
	Časté	Erytém
		Syndrom palmoplantární erytrodysestezie
		Kožní fisury
		Popraskaná kůže
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	Méně časté	Rhabdomyolýza

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava
		Periferní edém
		Pyrexie
	Časté	Edém obličeje
		Zánět sliznic
		Astenie
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Zvýšení AST
	Časté	Zvýšení ALT
		Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
		Zvýšení kreatininkinázy v krvi
<p><sup>a</sup> Může se projevit symptomy, jako je horečka, vyrážka, vzestup jaterních transamináz a poruchy zraku</p> <p><sup>b</sup> Nežádoucí účinky zahrnují, ale nejen: epistaxi, hematochezii, krvácení z dásní, hematurii a krvácení z rektu, krvácení z hemoroidů, krvácení ze žaludku, vaginální krvácení, krvácení ze spojivek, intrakraniální a postprocedurální krvácení</p>		

**Tabulka 5 Nežádoucí účinky při podávání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Četnost (všechny stupně)</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	Velmi časté	Nazofaryngitida
	Časté	Infekce močových cest
		Celulitida
		Folikulitida
		Paronychium
		Pustulózní vyrážka
<b>Novotvary benigní, maligní a nespécifikované (včetně cyst a polypů)</b>	Časté	Spinocelulární karcinom <sup>a</sup>
		Papilom <sup>b</sup>
		Seboroická keratóza
	Méně časté	Nový primární melanom <sup>c</sup>
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Časté	Akrochordon (kožní přívěsky)
		Neutropenie
		Anemie
		Trombocytopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Méně časté	Leukopenie
	Vzácné	Hypersenzitivita <sup>d</sup>
		Sarkoidóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Velmi časté	Hemofagocytující lymfocytóza
	Časté	Snížená chuť k jídlu
		Dehydratace
		Hyponatremie
		Hypofosfatemie
<b>Poruchy nervového systému</b>	Velmi časté	Hyperglykemie
		Bolest hlavy
		Závrať
<b>Poruchy oka</b>	Časté	Rozmazané vidění
		Poruchy vidění
		Uveitida
	Méně časté	Chorioretinopatie
		Odchlípení sítnice
		Periorbitální edém
<b>Srdeční poruchy</b>	Časté	Snížení ejekční frakce
	Méně časté	Bradykardie
	Není známo	Myokarditida

<b>Cévní poruchy</b>	Velmi časté	Hypertenze Hemoragie <sup>e</sup>		
	Časté	Hypotenze Lymfedém		
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Velmi časté	Kašel		
	Časté	Dušnost		
	Méně časté	Pneumonitida		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Velmi časté	Abdominální bolest <sup>f</sup> Zácpa Průjem Nauzea Zvracení		
		Časté	Sucho v ústech Stomatitida	
			Méně časté	Pankreatitida Kolitida
		Vzácné		Gastrointestinální perforace
		<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Velmi časté	Suchá kůže Pruritus Vyrážka Erytém <sup>g</sup>
	Časté			Akneiformní dermatitida Aktinická keratóza Noční pocení Hyperkeratóza Alopecie Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Kožní léze Hyperhidróza Panikulitida Kožní fisury Fotosenzitivita
				Není známo
Velmi časté				
			Méně časté	

<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Velmi časté	Únava
		Zimnice
		Astenie
		Periferní otok
		Horečka
		Onemocnění podobné chřipce
	Časté	Zánět sliznice
		Otok obličeje
<b>Vyšetření</b>	Velmi časté	Zvýšení ALT
		Zvýšení AST
	Časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
		Zvýšení gamaglutamyltransferázy
		Zvýšení kreatinkinázy v krvi
<sup>a</sup> Spinocelulární karcinom (cuSCC): SCC, SCC kůže, SCC <i>in situ</i> (Bowenova nemoc) a keratoakantom <sup>b</sup> Papilom, kožní papilom <sup>c</sup> Maligní melanom, metastazující maligní melanom, povrchově se šířící melanom stadia III <sup>d</sup> Včetně hypersenzitivity na přípravek <sup>e</sup> Krvácení z různých míst, včetně intrakraniálního krvácení a fatálního krvácení <sup>f</sup> Bolest v epigastriu a v hypogastriu <sup>g</sup> Erytém, generalizovaný erytém <sup>h</sup> Svalové spazmy, muskuloskeletální ztuhlost		

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Nové malignity

Nové malignity kožní lokalizace a lokalizace mimo kůže se mohou objevit, když je trametinib užíván v kombinaci s dabrafenibem. Více podrobností naleznete v SmPC dabrafenibu.

#### Hemoragie

U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně těžkých hemoragických příhod a fatálních hemoragií. Většina krvácivých příhod byla mírná. Fatální intrakraniální hemoragie se objevily u celkové populace při užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem u <1 % (8/1076) pacientů. Medián doby do výskytu prvních hemoragických příhod pro kombinaci trametinibu a dabrafenibu byl 94 dní ve studiích fáze III týkajících se melanomu a 75 dní ve studii u pacientů s NSCLC, kteří již dostávali předchozí protinádorovou terapii.

Riziko hemoragie může být zvýšené při současné antiagregační a antikoagulační léčbě. Pokud se hemoragie vyskytne, pacient má být léčen tak, jak je klinicky indikováno (viz bod 4.4).

#### Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)/dysfunkce levé komory

Při léčbě trametinibem v monoterapii i v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno snížení LVEF. V klinických studiích byl medián doby do prvního výskytu dysfunkce levé komory, srdečního selhání a snížení LVEF 2 až 5 měsíců. V celkové populaci pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy snížení LVEF u 6 % (65/1076) pacientů, většina případů byla asymptomatická a reverzibilní. Pacienti s LVEF nižším než místní dolní hranice normy nebyli do klinické studie s trametinibem zařazováni. U pacientů se stavy, které mohou ovlivnit funkci levé komory, má být trametinib používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4).

#### Horečka

Při léčbě trametinibem v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem v klinických studiích byla hlášena horečka, nicméně výskyt a závažnost horečky byly vyšší v kombinované terapii. Více viz body 4.4 a 4.8 SmPC dabrafenibu.



### Účinky na játra

V klinických studiích s trametinibem v monoterapii a v kombinované léčbě s dabrafenibem byly hlášeny nežádoucí účinky na játra - nejčastěji zvýšení ALT a AST, většinou stupně závažnosti 1 nebo 2. Více než 90 % těchto nežádoucích účinků na játra se vyskytlo během prvních 6 měsíců léčby trametinibem v monoterapii. Nežádoucí účinky na játra byly zjištěny v klinických studiích, ve kterých byli pacienti monitorováni každé čtyři týdny. Doporučuje se, aby u pacientů léčených trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo prováděno monitorování jaterních funkcí každé čtyři týdny po dobu 6 měsíců. V monitorování jaterních funkcí je možno dále pokračovat podle klinické potřeby (viz bod 4.4).

### Hypertenze

V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii i v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, a to u pacientů s preexistující hypertenzí i bez ní. Krevní tlak má být měřen před zahájením léčby a monitorován v jejím průběhu, hypertenze má být léčena odpovídající standardní terapií (viz bod 4.4).

### Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

U pacientů léčených trametinibem nebo kombinací s dabrafenibem se může objevit intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitida. Léčbu trametinibem je třeba přerušit a pokračovat v klinickém sledování u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou související s léčbou (viz body 4.2 a 4.4).

### Poruchy vidění

U pacientů užívajících trametinib byly pozorovány poruchy spojené s narušeným viděním, včetně odchlípení pigmentového epitelu sítnice a okluze retinální žíly. V klinických studiích s trametinibem byly hlášeny příznaky jako rozmazané vidění, snížená ostrost a další projevy spojené s viděním (viz body 4.2 a 4.4).

### Vyrážka

Vyrážka byla pozorována u přibližně 60 % pacientů užívajících trametinib v monoterapii a u přibližně 24 % pacientů užívajících kombinaci trametinibu s dabrafenibem v celkové populaci. Většina těchto případů byla stupně závažnosti 1 nebo 2 a nevyžadovala přerušení podávání trametinibu nebo snížení dávky (viz body 4.2 a 4.4).

### Rhabdomyolýza

U pacientů užívajících trametinib samotný nebo v kombinaci s dabrafenibem byla hlášena rhabdomyolýza. Známky a příznaky rhabdomyolýzy vyžadují odpovídající klinické vyšetření a indikovanou léčbu (viz bod 4.4).

### Pankreatitida

U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byla hlášena pankreatitida. Více viz SmPC dabrafenibu.

### Renální selhání

U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem bylo hlášeno renální selhání. Více viz SmPC dabrafenibu.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Starší pacienti

V klinické studii fáze III s trametinibem u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem (n = 211) bylo 49 pacientů (23 %) ve věku  $\geq 65$  let a 9 pacientů (4 %) ve věku  $\geq 75$  let. Podíl pacientů, u kterých se vyskytly nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky, byl podobný u jedinců ve věku  $< 65$  let jako u jedinců ve věku  $\geq 65$  let. U pacientů ve věku  $\geq 65$  let byla větší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků, které vedly k trvalému ukončení léčby, snížení dávky a přerušení léčby, než u pacientů ve věku  $< 65$  let.

V celkové populaci léčené trametinibem v kombinaci s dabrafenibem (n = 1076) bylo 265 pacientů (25 %) ve věku  $\geq 65$  let, 62 pacientů (6 %) bylo ve věku  $\geq 75$  let. Podíl pacientů, u kterých se objevily nežádoucí účinky, byl podobný u skupiny pacientů ve věku  $< 65$  let a u skupiny pacientů ve věku  $\geq 65$  let ve všech studiích. U pacientů  $\geq 65$  let vedly nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky s větší četností k trvalému vysazení léčivého přípravku, snížení dávky a přerušení léčby, než u pacientů  $< 65$  let.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Trametinib je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používat s opatrností (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). Trametinib je třeba u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností (viz body 4.2 a 4.4).

#### Trametinib v kombinaci s dabrafenibem u pacientů s metastázami v mozku

Bezpečnost a účinnost kombinace trametinibu s dabrafenibem byla hodnocena v multikohortové, otevřené studii fáze II u pacientů s melanomem s mutací V600 v genu BRAF, který metastazoval do mozku. Bezpečnostní profil pozorovaný u těchto pacientů se zdá být stejný jako integrovaný bezpečnostní profil kombinace trametinibu s dabrafenibem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

V klinických studiích s trametinibem v monoterapii byl hlášen jeden případ náhodného předávkování, a to jednotlivou dávkou 4 mg. Po tomto předávkování nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. V klinických studiích s kombinací trametinibu a dabrafenibu bylo hlášeno 11 případů předávkování trametinibem (4 mg); žádné závažné nežádoucí účinky nebyly hlášeny. Pro předávkování trametinibem není k dispozici žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba zahájit podpůrnou léčbu a odpovídající monitoraci pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkinázy, inhibitory mitogenem aktivované proteinkinázy (MEK), ATC kód: L01EE01

#### Mechanismus účinku

Trametinib je reverzibilní, vysoce selektivní, alosterický inhibitor aktivace mitogenem aktivované, mimobuněčným signálem regulované kinázy 1 (MEK1) a MEK2 a kinázové aktivity. Proteiny MEK jsou součástí kaskády kináz regulovaných mimobuněčným signálem (ERK). U melanomu a dalších nádorů je tato kaskáda často aktivována zmutovanými formami BRAF, který aktivuje MEK. Trametinib inhibuje aktivaci MEK vyvolanou BRAF a inhibuje aktivitu MEK kinázy. Trametinib inhibuje růst buněčných linií melanomu s V600 mutací genu BRAF a na zvířecích modelech vykazuje protinádorový účinek u melanomu s mutací V600 genu BRAF.

#### Kombinace s dabrafenibem

Dabrafenib je inhibitor RAF kináz. Onkogenní mutace v genu BRAF vedou ke konstitutivní aktivaci RAS/RAF/MEK/ERK dráhy. Trametinib a dabrafenib tedy inhibují dvě různé kinázy této dráhy, MEK a RAF, a kombinace těchto inhibitorů tedy poskytuje současnou inhibici těchto dvou kináz. Kombinace trametinibu s dabrafenibem ukázala protinádorovou aktivitu v buněčných liniích *in vitro* pozitivních na mutaci V600 v genech BRAF a oddaluje vznik rezistence *in vivo* v buňkách melanomu xenograftů pozitivních na mutaci V600 v genech BRAF.

#### Stanovení mutace genu BRAF

Před zahájením léčby trametinibem nebo kombinace s dabrafenibem musí být u pacientů potvrzena pozitivní mutace V600 genu BRAF pomocí validovaného testu.

V klinických studiích bylo testování mutace V600 genu BRAF za použití testu mutace BRAF prováděno centrálně na co nejčerstvějších dostupných vzorcích tumoru. Primární tumor nebo tumor z metastatického ložiska byl testován metodou validované polymerázové řetězové reakce (PCR) vyvinuté společností Response Genetics Inc. Test byl specificky navržen k odlišení mezi mutacemi V600E a V600K. K zařazení do studie byli vhodní pouze pacienti s pozitivní mutací V600E nebo V600K genu BRAF.

Všechny vzorky od pacientů byly následně znovu testovány za použití validovaného testu bioMerieux (bMx) THxID BRAF, který má certifikaci CE. Test bMx THxID BRAF je PCR specifická pro určitou alelu provedená na DNA extrahované z nádorové tkáně fixované formalinem a zalité v parafinu (FFPE). Tento test byl navržen ke stanovení mutací V600E a V600K genu BRAF s vysokou senzitivitou (méně než 5 % sekvence V600E a V600K na pozadí sekvence z divokých typů s použitím DNA extrahované z FFPE tkáňových bloků). Neklinické a klinické studie s retrospektivní dvousměrnou sekvenční analýzou dle Sangera prokázaly, že tento test rovněž detekoval méně častou mutaci V600D a V600E/K601E genu BRAF s nižší senzitivitou. U vzorků z neklinických i klinických studií (n = 876), ve kterých byla prokázána pozitivní mutace pomocí testu THxID BRAF a které byly následně sekvenovány s použitím referenční metody, byla specifita této zkoušky 94 %.

## Farmakodynamické účinky

Trametinib snižuje množství fosforylovaných ERK v melanomových buněčných liniích s mutací genu BRAF a v melanomových xenograftových modelech.

U pacientů s melanomem s pozitivní mutací genů BRAF a NRAS vedlo podávání trametinibu ke změnám v nádorových biomarkerech včetně inhibice fosforylovaných ERK, inhibice Ki67 (marker buněčné proliferace) a zvýšení p27 (marker apoptózy). Tyto změny byly závislé na dávce. Průměrné koncentrace trametinibu pozorované po podání opakované dávky 2 mg jednou denně překračují v 24hodinovém dávkovacím intervalu cílovou preklinickou koncentraci, čímž je zajištěna trvalá inhibice MEK dráhy.

## Klinická účinnost a bezpečnost

### *Neresekovatelný nebo metastazující melanom*

V klinických studiích byli hodnoceni pouze pacienti s kožním melanomem. Účinnost u pacientů s očním nebo slizničním melanomem nebyla hodnocena.

- *Trametinib v kombinaci s dabrafenibem*

#### *Pacienti, kteří nebyli dříve léčeni*

Účinnost a bezpečnost doporučené dávky trametinibu (2 mg jednou denně) v kombinaci s dabrafenibem (150 mg dvakrát denně) k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 v genu BRAF byla hodnocena ve dvou studiích fáze III a v jedné podpůrné studii fáze I/II.

#### MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, porovnávající kombinaci dabrafenibu a trametinibu s dabrafenibem a placebem v první linii terapie u pacientů s neresekovatelným (stupeň IIIC) nebo metastazujícím (stupeň IV) kožním melanomem s pozitivní mutací V600E/K genu BRAF. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (progression-free survival, PFS), s klíčovým sekundárním cílovým parametrem celkového přežití (overall survival, OS). Subjekty byly stratifikovány podle hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) (> horní limit normálu (ULN) versus ≤ ULN) a mutace v genu BRAF (V600E versus V600K).

Všech 423 pacientů bylo randomizováno 1:1, a to na léčbu kombinovanou terapií (n = 211), nebo dabrafenibem (n = 212). Většina subjektů byla kavkazské rasy (> 99 %) a mužského pohlaví (53 %), medián věku činil 56 let (28 % pacientů bylo ≥ 65 let). Většina subjektů (67 %) měla stupeň onemocnění IVM1c. Většina subjektů měla LDH ≤ ULN (65 %), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) výkonnostní stav 0 (72 %) a viscerální postižení (73 %) ve výchozím stavu. Většina subjektů měla mutaci V600E v genu BRAF (85 %). Do studie nebyli zahrnuti pacienti s metastázami v mozku.

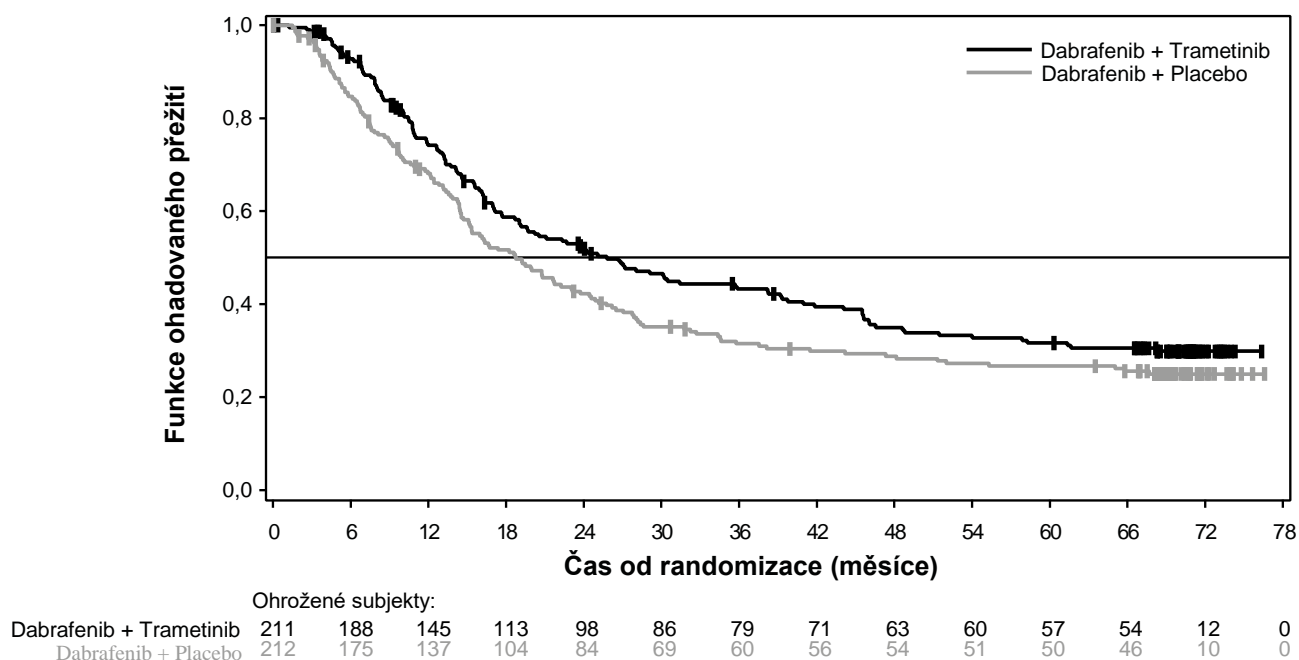
Medián OS a odhadovaná míra přežití pro 1 rok, 2 roky, 3 roky, 4 roky a 5 let jsou uvedeny v tabulce 6. U analýzy OS po 5 letech byl medián OS v rameni s kombinovanou terapií přibližně o 7 měsíců delší než u monoterapie dabrafenibem (25,8 měsíců versus 18,7 měsíců) s 5-ti letým přežitím 32 % u kombinace oproti 27 % u monoterapie dabrafenibem (tabulka 6, obrázek 1). Zdá se, že Kaplan-Meierova křivka celkového přežití se stabilizuje od 3 do 5 let (viz obrázek 1). 5-ti letá míra celkového přežití byla 40 % (95% CI: 31,2; 48,4) v rameni s kombinovanou terapií oproti 33 % (95% CI: 25,0; 41,0) v rameni s monoterapií dabrafenibem u pacientů s normální hladinou laktátdehydrogenázy na počátku a 16 % (95% CI: 8,4; 26,0) v rameni s kombinovanou terapií oproti 14 % (95% CI: 6,8; 23,1) v rameni s monoterapií dabrafenibem u pacientů se zvýšenou hladinou laktátdehydrogenázy na počátku.

**Tabulka 6** Výsledky celkového přežití ve studii MEK115306 (COMBI-d)

	OS analýza (ukončení sběru dat: 12. 1. 2015)		5-ti letá OS analýza (ukončení sběru dat: 10. 12. 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
<b>Počet pacientů</b>				
Zemřelí (příhoda), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
<b>Odhad OS (měsíce)</b>				
Medián (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)
Poměr rizika (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
P-hodnota	0,011		NA	
<b>Odhad celkového přežití, % (95% CI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=211)</b>		<b>Dabrafenib + Placebo (n=212)</b>	
Pro 1 rok	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Pro 2 roky	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Pro 3 roky	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Pro 4 roky	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Pro 5 let	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR = Nedosáhuto, NA = Neuplatněno

**Obrázek 1** Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití pro studii MEK115306 (ITT populace)



Zlepšení u primárního cílového parametru PFS bylo v rameni s kombinovanou terapií udržováno po dobu 5-ti let ve srovnání s monoterapií dabrafenibem. Zlepšení bylo také pozorováno u celkového podílu odpovědi na léčbu (ORR) a delší trvání odpovědi (DoR) bylo pozorováno v rameni s kombinovanou terapií ve srovnání s monoterapií dabrafenibem (tabulka 7).

**Tabulka 7 Výsledky účinnosti ve studii MEK115306 (COMBI-d)**

Cílový parametr	Primární analýza (ukončení sběru dat: 26. 8. 2013)		Aktualizovaná analýza (ukončení sběru dat: 12. 1. 2015)		5-ti letá analýza (ukončení sběru dat: 10. 12. 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)
<b>PFS<sup>a</sup></b>						
Progrese onemocnění nebo úmrtí, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medián PFS (měsíce) (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)
Poměr rizika (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-hodnota	0,035		< 0,001 <sup>f</sup>		NA	
<b>ORR<sup>b</sup> %</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)
ORR rozdíl (95% CI)	15 <sup>e</sup> (5,9; 24,5)		15 <sup>e</sup> (6,0; 24,5)		NA	
P-hodnota	0,0015		0,0014 <sup>f</sup>		NA	
<b>DoR<sup>c</sup> (měsíce)</b>						
Medián (95% CI)	9,2 <sup>d</sup> (7,4; NR)	10,2 <sup>d</sup> (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
<p>a – Přežití bez progrese (hodnoceno zkoušejícím)</p> <p>b – Četnost celkové odpovědi = Celková odpověď + Parciální odpověď</p> <p>c – Trvání odpovědi</p> <p>d – V čase hlášení většina (≥ 59 %) zkoušejícím hodnocených odpovědí ještě stále probíhala</p> <p>e – ORR rozdíl počítán na základě nezaokrouhleného ORR výsledku</p> <p>f – Aktualizovaná analýza nebyla předem naplánována a p-hodnota nebyla upravena pro vícenásobné testování</p> <p>NR = Nedosáhnuto</p> <p>NA = Neuplatněno</p>						

MEK116513 (COMBI-v):

Studie MEK116513 (COMBI-v) byla 2ramenná randomizovaná otevřená studie fáze III, porovnávající kombinaci dabrafenibu a trametinibu s vemurafenibem v monoterapii u neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu s pozitivní mutací V600 v genu BRAF. Primárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití (OS) s klíčovým sekundárním cílovým parametrem PFS. Subjekty byly stratifikovány podle hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) (> horní limit normálu (ULN) versus ≤ ULN) a mutace v genu BRAF (V600E versus V600K).

Všech 704 subjektů bylo randomizováno 1:1, a to buď na léčbu kombinovanou terapií, nebo na léčbu vemurafenibem. Většina subjektů byla kavkazské rasy (> 96 %) a mužského pohlaví (55 %), medián věku činil 55 let (24 % pacientů bylo ≥ 65 let). Většina subjektů (61 % celkově) měla stupeň onemocnění IVM1c. U většiny subjektů bylo LDH ≤ ULN (67 %), ECOG výkonnostní stav 0 (70 %) a viscerální postižení (78 %) ve výchozím stavu. Většina subjektů měla mutaci V600E v genu BRAF (89 %). Do studie nebyli zahrnuti pacienti s metastázami v mozku.

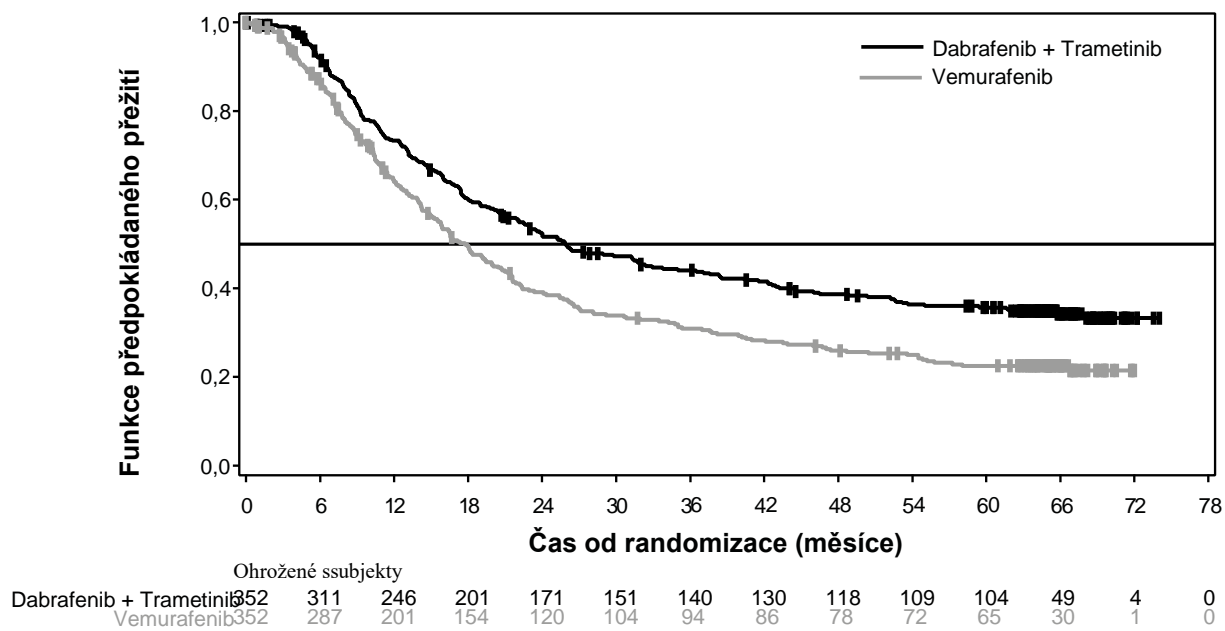
Medián OS a odhadovaná míra přežití pro 1 rok, 2 roky, 3 roky, 4 roky a 5 let jsou uvedeny v tabulce 8. U analýzy OS po 5 letech byl medián OS v rameni s kombinovanou terapií přibližně o 8 měsíců delší než medián OS u monoterapie vemurafenibem (26,0 měsíců versus 17,8 měsíců) s 5-ti letým přežitím 36 % u kombinace oproti 23 % u monoterapie vemurafenibem (tabulka 8, obrázek 2). Zdá se, že Kaplan-Meierova křivka celkového přežití se stabilizuje od 3 do 5 let (viz obrázek 2). 5-ti letá míra celkového přežití byla 46 % (95% CI: 38,8; 52,0) v rameni s kombinovanou terapií oproti 28 % (95% CI: 22,5; 34,6) v rameni s monoterapií vemurafenibem u pacientů s normální hladinou laktátdehydrogenázy na počátku a 16 % (95% CI: 9,3; 23,3) v rameni s kombinovanou terapií oproti 10 % (95% CI: 5,1; 17,4) v rameni s monoterapií vemurafenibem u pacientů se zvýšenou hladinou laktátdehydrogenázy na počátku.

**Tabulka 8 Výsledky celkového přežití ve studii MEK116513 (COMBI-v)**

	OS analýza (ukončení sběru dat: 13. 3. 2015)		5-ti letá OS analýza (ukončení sběru dat: 8. 10. 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>Počet pacientů</b>				
Zemřelí (příhoda), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
<b>Odhad OS (měsíce)</b>				
Medián (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)
Poměr rizika (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
P-hodnota	<0,001		NA	
<b>Odhad celkového přežití, % (95% CI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=352)</b>		<b>Vemurafenib (n=352)</b>	
Pro 1 rok	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Pro 2 roky	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Pro 3 roky	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Pro 4 roky	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Pro 5 let	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Nedosáhnuo, NA = Neuplatněno

**Obrázek 2 Kaplan-Meierovy křivky aktualizovaných analýz celkového přežití studie MEK116513**





Zlepšení u sekundárního cílového parametru PFS bylo v rameni s kombinovanou terapií udržováno po dobu 5-ti let ve srovnání s monoterapií vemurafenibem. Zlepšení bylo také pozorováno u ORR a delší DoR bylo pozorováno v rameni s kombinovanou terapií ve srovnání s monoterapií vemurafenibem (tabulka 9).

**Tabulka 9 Výsledky účinnosti ve studii MEK116513 (COMBI-v)**

Cílový parametr	Primární analýza (ukončení sběru dat: 17. 4. 2014)		5-ti letá analýza (ukončení sběru dat: 8. 10. 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
<b>PFS<sup>a</sup></b>				
Progrese onemocnění nebo úmrtí, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medián PFS (měsíce) (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)
Míra rizika (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-hodnota	< 0,001		NA	
<b>ORR<sup>b</sup> %</b> (95% CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR rozdíl (95% CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-hodnota	0,0005		NA	
<b>DoR<sup>c</sup> (měsíce)</b>				
Medián (95% CI)	13,8 <sup>d</sup> (11,0; NR)	7,5 <sup>d</sup> (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Přežití bez progrese (hodnoceno zkoušejícím) b – Četnost celkové odpovědi = Celková odpověď + Parciální odpověď c – Trvání odpovědi d – V čase hlášení většina (59 % u dabrafenibu+trametinibu a 42 % u vemurafenibu) zkoušejícím hodnocených odpovědí ještě stále probíhala NR = Nedosažnuto NA = Neuplatněno				

*Předchozí léčba BRAF inhibítorem*

Údaje o pacientech užívajících kombinaci trametinibu s dabrafenibem, u nichž došlo k progresi onemocnění po předcházející léčbě inhibítorem BRAF, jsou omezené.

Část B studie BRF113220 zahrnovala kohortu 26 pacientů, kteří zprogredovali na léčbě BRAF inhibítorem. Kombinace trametinibu v dávce 2 mg jednou denně s dabrafenibem v dávce 150 mg vykazovala omezenou klinickou aktivitu u pacientů, kteří zprogredovali na léčbě BRAF inhibítorem (viz bod 4.4). Četnost odpovědi hodnocená zkoušejícími byla 15 % (95% CI: 4,4; 34,9) a medián PFS byl 3,6 měsíce (95% CI: 1,9; 5,2). Podobné výsledky byly hlášeny u 45 % pacientů, kteří přestoupili z monoterapie dabrafenibem na léčbu kombinací trametinibu 2 mg jednou denně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně v části C této studie. Výskyt odpovědi u těchto pacientů byl 13 % (95% CI: 5,0; 27,0), medián PFS byl 3,6 měsíce (95% CI: 2, 4).

### Pacienti s metastázami v mozku

Účinnost a bezpečnost kombinace trametinibu s dabrafenibem u pacientů s melanomem s mutací v genu BRAF, který metastazoval do mozku, byla studována v nerandomizované, otevřené, multicentrické studii fáze II (COMBI-MB). Celkový počet 125 pacientů byl rozdělen do 4 kohort:

- Kohorta A: pacienti s melanomem s mutací V600E v genu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozku bez předchozí na mozek cílené terapie a s ECOG výkonnostním stavem 0 nebo 1.
- Kohorta B: pacienti s melanomem s mutací V600E v genu BRAF s dříve léčenými asymptomatickými metastázami v mozku a s ECOG výkonnostním stavem 0 nebo 1.
- Kohorta C: pacienti s melanomem s mutací V600D/K/R v genu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozku s nebo bez předchozí na mozek cílené terapie a s ECOG výkonnostním stavem 0 nebo 1.
- Kohorta D: pacienti s melanomem s mutací V600D/E/K/R v genu BRAF se symptomatickými metastázami v mozku s nebo bez předchozí na mozek cílené terapie a s ECOG výkonnostním stavem 0, 1 nebo 2.

Primárním cílovým parametrem studie byla intrakraniální odpověď v kohortě A, definovaná jako podíl pacientů s potvrzenou intrakraniální odpovědí, vyhodnocený zkoušejícím dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verze 1.1. Sekundárními cílovými parametry studie byly zkoušejícím vyhodnocené intrakraniální odpovědi v kohortě B, C a D. Vzhledem k malé velikosti vzorku a s ohledem na zvolený 95% interval spolehlivosti by výsledky v kohortách B, C a D měly být interpretovány s opatrností. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 10.

**Tabulka 10 Výsledky účinnosti hodnocené zkoušejícími ve studii COMBI-MB**

Cílový parametr	Léčení pacientí			
	Kohorta A n=76	Kohorta B n=16	Kohorta C n=16	Kohorta D n=17
<b>Podíl intrakraniálních odpovědí, % (95% CI)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
<b>Trvání intrakraniální odpovědi, medián, měsíce (95% CI)</b>				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
<b>Celkový podíl odpovědí, % (95% CI)</b>				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
<b>Přežití bez progresu onemocnění, medián, měsíce (95% CI)</b>				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
<b>Celkové přežití, medián, měsíce (95% CI)</b>				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = Interval spolehlivosti NR = Nedosáhuto				

- Trametinib v monoterapii

#### *Pacienti dříve neléčení*

Účinnost a bezpečnost trametinibu byla hodnocena u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací genu BRAF (V600E a V600K) v randomizované, otevřené studii fáze III (MEK114267 [METRIC]). U pacientů bylo nutné ověřit stav mutace V600 genu BRAF.

Pacienti (n = 322), kteří nebyli dříve léčeni nebo absolvovali jednu předchozí chemoterapii pro metastazující onemocnění [populace podle léčebného záměru, Intent to Treat (ITT) populace], byli randomizováni 2:1 buď do ramene s trametinibem v dávce 2 mg jednou denně nebo do ramene s chemoterapií (dakarbazin 1 000 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny nebo paklitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> každé 3 týdny). Léčba u všech pacientů pokračovala do progresse onemocnění, úmrtí nebo vysazení léčby.

Primárním cílovým parametrem studie bylo hodnocení účinnosti trametinibu v porovnání s chemoterapií se zaměřením na PFS u pacientů s pokročilým/metastazujícím melanomem s pozitivní mutací V600E/K genu BRAF bez anamnézy mozkových metastáz (n = 273), kteří byli označeni jako primární populace k hodnocení účinnosti. Sekundární cílové parametry byly PFS u ITT populace a OS, ORR a DoR u primární populace k hodnocení účinnosti a u ITT populace. Pacientům v rameni s chemoterapií bylo po nezávislém potvrzení progresse onemocnění umožněno přejít do ramene s trametinibem. Z pacientů v rameni s chemoterapií, u kterých byla potvrzena progresse onemocnění, přešlo celkem 51 (47 %) na léčbu trametinibem.

Výchozí charakteristiky byly mezi léčebnými skupinami v primární populaci k hodnocení účinnosti a v ITT populaci vyrovnané. V ITT populaci bylo 54 % mužů a všichni byli běloši. Medián věku činil 54 let (22 % bylo ve věku ≥ 65 let); všichni pacienti měli ECOG stav 0 nebo 1; a 3 % pacientů měla mozkové metastázy v anamnéze. Většina pacientů (87 %) v ITT populaci měla mutaci V600E genu BRAF a 12 % pacientů mělo mutaci V600K genu BRAF. Většina pacientů (66 %) neabsolvovala žádnou předchozí chemoterapii pro pokročilé nebo metastazující onemocnění.

Výsledky účinnosti v primární populaci k hodnocení účinnosti byly shodné s výsledky v ITT populaci, z tohoto důvodu jsou v tabulce 11 uvedeny pouze výsledky účinnosti pro ITT populaci. Kaplan-Meierovy křivky OS hodnocené zkoušejícími (post-hoc analýza z 20. května 2013) jsou zobrazeny na obrázku 3.

**Tabulka 11 Výsledky účinnosti hodnocené zkoušejícími (ITT populace)**

<b>Cílový parametr</b>	<b>Trametinib (n = 214)</b>	<b>Chemoterapie<sup>a</sup> (n = 108)</b>
<b>Přežití bez progresse (PFS)</b>		
Medián PFS (měsíce) (95% IS)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Poměr rizik (95% IS) P-hodnota	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
<b>Celkový podíl odpovědí na léčbu (%)</b>	22	8
ITT = Populace podle léčebného záměru (Intent to Treat); PFS = Přežití bez progresse (Progression-free survival); IS = interval spolehlivosti.		
<sup>a</sup> Chemoterapie – skupina zahrnovala pacienty léčené dakarbazinem (DTIC) v dávce 1000 mg/m <sup>2</sup> každé 3 týdny nebo paklitaxelem v dávce 175 mg/m <sup>2</sup> každé 3 týdny.		

V podskupině pacientů s melanomem s pozitivní mutací V600K byly výsledky PFS shodné (HR = 0,50; [95% IS: 0,18, 1,35], p = 0,0788).

Dodatečná analýza OS byla provedena na základě údajů, které byly k dispozici k 20. květnu 2013, viz tabulka 12.

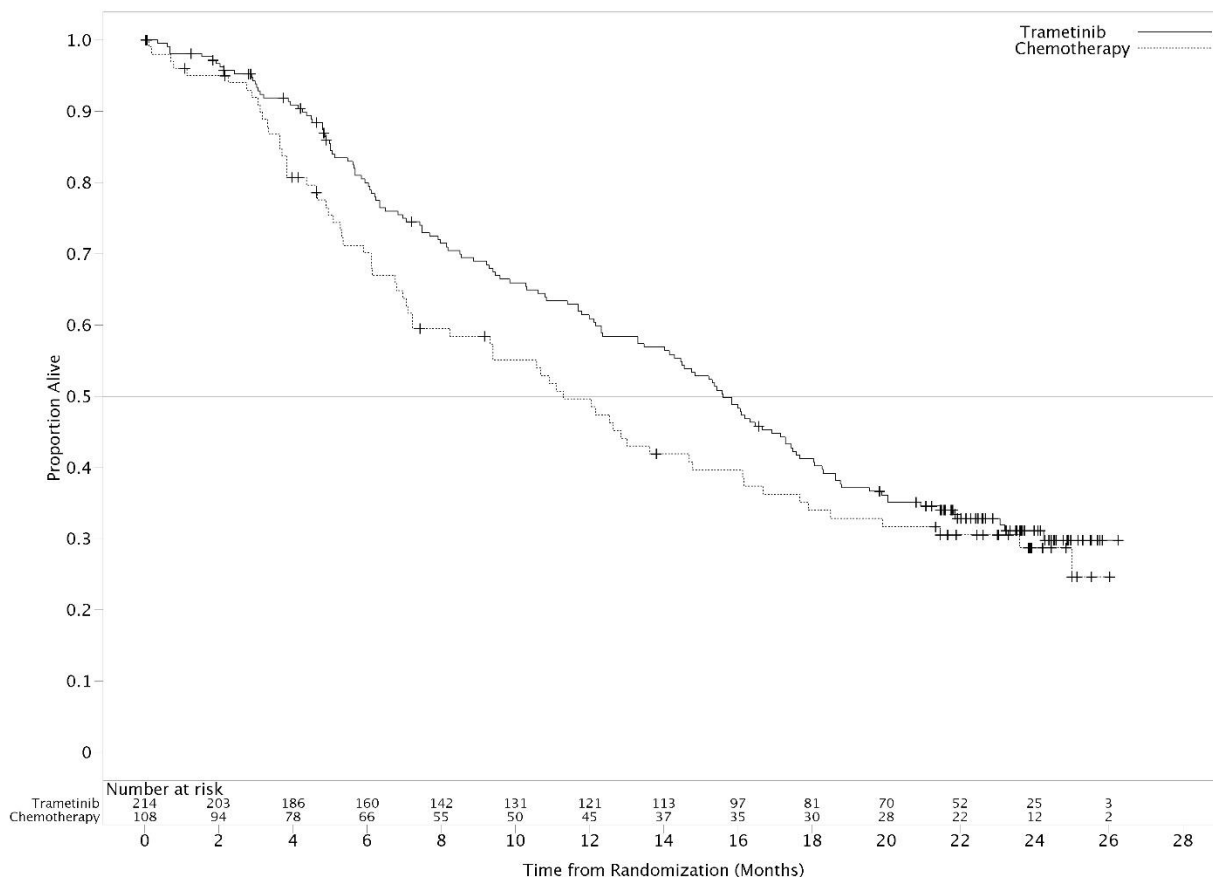
V říjnu 2011 přešlo 47 % pacientů z původní léčby na léčbu trametinibem, zatímco v květnu 2013 to bylo 65 % pacientů.

**Tabulka 12 Údaje o přežití pacientů z primární a post-hoc analýzy**

Ukončení sběru dat k	Léčba	Počet úmrtí (%)	Medián měsíců OS (95% IS)	Poměr rizik (95% IS)	Procento přežití po 12 měsících (95% IS)
26. říjnu 2011	Chemoterapie (n = 108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n = 214)	35 (16)	NR		NR
20. květnu 2013	Chemoterapie (n = 108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39; 59)
	Trametinib (n = 214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61(54; 67)

NR = nebylo dosaženo

**Obrázek 3 Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (OS - ad hoc analýza 20. května 2013)**



Vysvětlivky: Proportion alive: Poměr přežívajících pacientů; Time from randomization (months): Doba od randomizace pacientů (měsíce)

### *Předchozí léčba BRAF inhibitory*

Do klinické studie fáze II s jedním ramenem, která byla navržena k hodnocení objektivního podílu odpovědi na léčbu, bezpečnosti a farmakokinetiky po podání trametinibu v dávce 2 mg jednou denně u pacientů s metastazujícím melanomem s pozitivními mutacemi V600E, V600K nebo V600D genu BRAF byly zařazeny dvě oddělené kohorty pacientů: kohorta A: pacienti po předchozí léčbě BRAF inhibitory s předchozí léčbou nebo bez další předchozí léčby, kohorta B: pacienti po alespoň jedné předchozí chemoterapii nebo imunoterapii, bez předchozí léčby BRAF inhibitory.

V kohortě A v této studii nebyla prokázána klinická účinnost trametinibu u pacientů, u kterých došlo k progresi onemocnění po předchozí léčbě BRAF inhibitory.

### *Adjuvantní léčba melanomu stadia III*

#### *BRF115532 (COMBI-AD)*

Účinnost a bezpečnost trametinibu v kombinaci s dabrafenibem byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s kožním melanomem stadia III (Stadium IIIA [metastázy v lymfatických uzlinách >1 mm], IIIB nebo IIIC) s mutací V600 E/K genu BRAF po kompletní chirurgické resekci.

Pacienti byli randomizováni 1:1 tak, že dostávali buď kombinovanou léčbu (dabrafenib 150 mg dvakrát denně a trametinib 2 mg jednou denně) nebo 2 placeba po dobu 12 měsíců. Zařazení do studie bylo podmíněno kompletní chirurgickou resekci melanomu s kompletní lymfadenektomií provedenou do 12 týdnů před randomizací. Pacienti s jakoukoli předchozí systémovou protinádorovou léčbou, včetně radioterapie, nemohli být do studie zařazeni. Pacienti s anamnézou předchozí malignity mohli být do studie zařazeni, pokud splnili podmínku alespoň 5 let bez známek onemocnění. Pacienti s malignitami s potvrzenou aktivační mutací RAS nemohli být do studie zařazeni. Pacienti byli stratifikováni dle typu mutace genu BRAF (V600E versus V600K) a dle úrovně melanomu stadia III (klasifikace dle 7. vydání American Joint Committee on Cancer [AJCC] Melanoma Staging System) před operací (různá úroveň postižení lymfatických uzlin, velikost primárního nádoru, přítomnost ulcerace). Primárním cílovým parametrem byla délka přežití bez relapsu onemocnění (RFS-relapse-free survival) hodnocená zkoušejícím, definovaná jako čas od randomizace po rekurenci onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Radiologické hodnocení nádoru bylo prováděno každé 3 měsíce první dva roky a poté každých 6 měsíců až do prokázání prvního relapsu. Sekundární cílové parametry zahrnují celkové přežití (OS -overall survival – klíčový sekundární cílový parametr), stav bez relapsu (FFR-freedom from relapse) a přežití bez vzdálených metastáz (DMFS- distant metastasis-free survival).

Celkový počet 870 pacientů byl randomizován do 2 ramen: kombinovaná léčba (n=438) a placebo (n=432). Většina pacientů byla kavkazské rasy (99 %), muži (55 %) s mediánem věku 51 let (18 % bylo ≥65 let). Do studie byli zařazeni pacienti s různými úrovněmi melanomu stadia III, před resekci; 18 % pacientů mělo postižení lymfatických uzlin, identifikovatelné pouze mikroskopicky a primární nádor bez ulcerace. Většina pacientů (91 %) mělo mutaci V600E genu BRAF. V době primární analýzy byl medián trvání doby sledování (doba od randomizace do posledního kontaktu nebo úmrtí) 2,83 roky v rameni pacientů užívajících kombinovanou léčbu dabrafenib a trametinib a 2,75 roky v rameni pacientů užívajících placebo.

Výsledky primární analýzy RFS jsou prezentovány v tabulce 13. Studie prokázala statisticky významný rozdíl pro primární výsledek RFS mezi léčebnými rameny, medián RFS byl 16,6 měsíců v rameni s placebem, v rameni s kombinovanou léčbou dosud nebyl dosažen (HR: 0,47; 95 % interval spolehlivosti: (0,39, 0,58),  $p = 1,53 \times 10^{-14}$ ). Pozorovaný přínos RFS byl demonstrován u všech podskupin pacientů, včetně věku, pohlaví a rasy. Výsledky byly také konzistentní napříč stratifikačními faktory pro stupeň onemocnění a typ mutace V600 genu BRAF.

**Tabulka 13 Délka přežití bez relapsu (RFS), stanovená zkoušejícím ve studii BRF115532 (COMBI-AD primární analýza)**

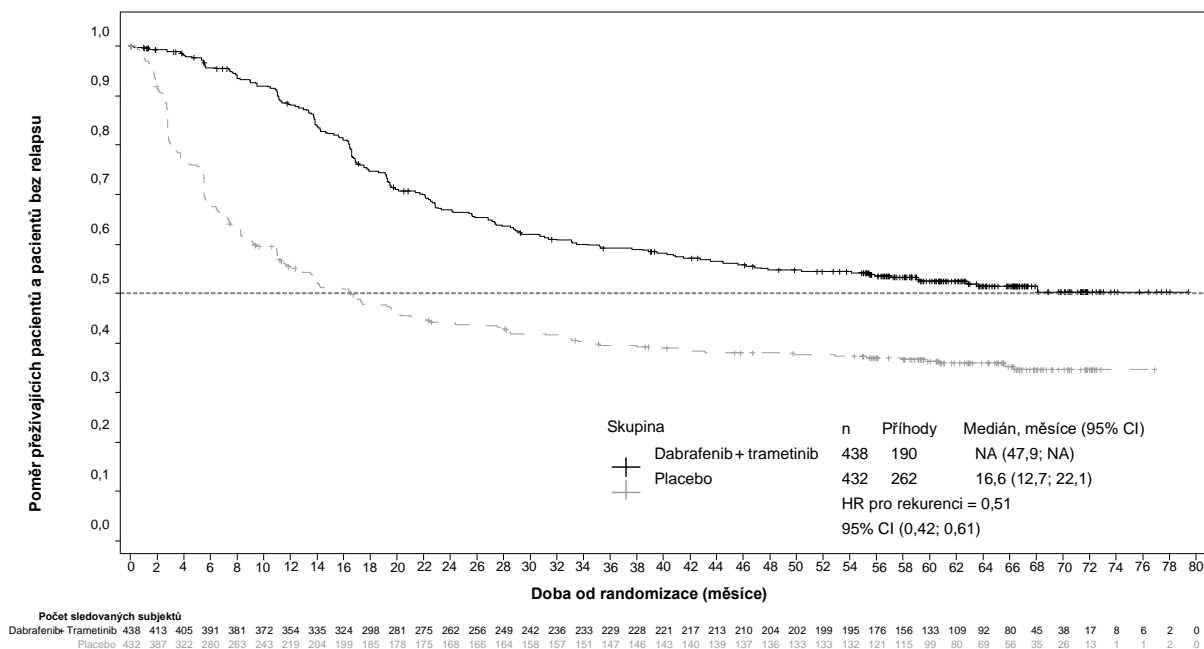
RFS parametr	Dabrafenib + Trametinib n=438	Placebo n=432
Počet příhod, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Rekurence	163 (37 %)	247 (57 %)
Relaps s distálními metastázami	103 (24 %)	133 (31 %)
Úmrtí	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Medián (měsíce)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5, NE)	(12,7; 22,1)
Poměr rizik <sup>[1]</sup>		0,47
(95% CI)		(0,39, 0,58)
P-hodnota <sup>[2]</sup>		1,53×10 <sup>-14</sup>
Výskyt RFS po jednom roce (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Výskyt RFS po dvou letech (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Výskyt RFS po třech letech (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

<sup>[1]</sup> Poměr rizik je získán ze stratifikovaného Pikeho modelu.

<sup>[2]</sup> p-hodnota je získána z dvoustranného stratifikovaného log-rank testu (stratifikačními faktory byly stupně onemocnění – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – a typy mutace V600 genu BRAF– V600E vs. V600K)  
NE = nelze odhadnout

Na základě dat aktualizovaných o následné 29 měsíční sledování, porovnaných s primární analýzou (minimální doba sledování 59 měsíců), byl přínos RFS parametru zachován s odhadovanou hodnotou HR 0,51 (95% CI: 0,42, 0,61) (obrázek 4). V rameni s kombinací byla 5 letá míra RFS 52% (95% CI: 48, 58) ve srovnání s 36% (95% CI: 32, 41) v rameni s placebem.

**Obrázek 4 Kaplan-Meierovy křivky RFS ve studii BRF115532 (ITT populace, aktualizované výsledky)**



Na základě 153 příhod (60 (14 %) v rameni s kombinovanou léčbou a 93 (22 %) v rameni s placebem, což odpovídá 26 % informačnímu podílu z celkového počtu cílových 597 příhod, použitých k výpočtu hodnoty celkového přežití (OS), byl odhadovaný poměr rizik pro OS 0,57 (95% CI: 0,42, 0,79; p=0,0006). Tyto výsledky nesplňovaly předem stanovenou hranici k průkazu statistické významnosti při této první průběžné analýze OS (HR=0,50; p=0,000019). Odhady přežití po 1 a 2 letech od randomizace byly 97 % a 91 % v rameni s kombinovanou léčbou a 94 % a 83 % v rameni s placebem.

### Nemalobuněčný karcinom plic

#### *Studie BRF113928*

Účinnost a bezpečnost trametinibu v kombinaci s dabrafenibem byla sledována v tříkohortové, multicentrické, nerandomizované a otevřené studii fáze II, do které byli zařazeni pacienti se stadiem IV NSCLC s mutací V600E genu BRAF. Primárním cílovým parametrem bylo ORR dle kritérií RECIST 1.1 hodnocené zkoušejícím. Sekundární cílové parametry zahrnovaly DoR, PFS, OS, bezpečnost a populační farmakokinetiku. ORR, DoR a PFS byly také hodnoceny nezávislou komisí (Independent Review Committee; IRC) jako analýza citlivosti.

Kohorty byly zařazovány postupně:

- Kohorta A: Monoterapie (dabrafenib 150 mg dvakrát denně), 84 pacientů bylo zařazeno, 78 pacientů dostávalo předchozí systémovou terapii metastazujícího onemocnění.
- Kohorta B: Kombinovaná terapie (dabrafenib 150 mg dvakrát denně a trametinib 2 mg jednou denně), zařazeno 59 pacientů, 57 pacientů podstoupilo 1-3 cykly předchozí systémové terapie metastazujícího onemocnění, 2 pacienti žádnou předchozí systémovou léčbu neměli a byli zahrnuti v analýze pacientů zařazených do kohorty C.
- Kohorta C: Kombinovaná terapie (dabrafenib 150 mg dvakrát denně a trametinib 2 mg jednou denně), 34 pacientů. Všichni pacienti dostávali studovaný léčivý přípravek jako první linii léčby metastazujícího onemocnění.

Mezi celkem 93 pacienty, kteří byli zařazeni ve skupině B a C kombinované terapie, byla většina pacientů kavkazské rasy (>90 %) se srovnatelným zastoupením žen a mužů (54 % vs. 46 %) a mediánem věku 64 let u pacientů léčených v druhé a další linii a 68 let u pacientů v první linii. Většina pacientů (94 %) zařazených ve skupinách léčených kombinovanou terapií měla ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1. 26 pacientů (28 %) nikdy nekouřilo. Většina pacientů měla jinou než dlaždicobuněčnou histologii. Ve dříve léčené populaci 38 pacientů (67 %) dostávalo jeden cyklus systémové protinádorové terapie metastazujícího onemocnění.

V době primární analýzy byl primární cílový parametr ORR, který byl hodnocený zkoušejícím, v primární populaci 61,1 % (95% CI, 43,5 %; 76,9 %) a v dříve léčené populaci 66,7 % (95% CI, 52,9 %; 78,6 %). To splnilo statistickou významnost k zamítnutí nulové hypotézy, že ORR pro dabrafenib kombinovaný s trametinibem u této NSCLC populace byl méně nebo rovný 30 %. Výsledky ORR hodnocené IRC komisí byly stejné jako hodnocení zkoušejícího. Konečná analýza účinnosti provedená 5 let po první dávce u posledního pacienta je uvedena v tabulce 14.

**Tabulka 14 Souhrn účinnosti ve skupinách kombinované léčby na základě hodnocení zkoušejícího a nezávislého radiologického přezkoumání**

Cílový parametr	Analýza	Kombinovaná léčba 1. linie n = 36 <sup>1</sup>	Kombinovaná léčba 2. linie Plus n = 57 <sup>1</sup>
Celková potvrzená reakce n (%) (95% CI)	Dle zkoušejícího	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8; 80,1)
	Dle IRC	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Medián DoR Měsíce (95% CI)	Dle zkoušejícího	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Dle IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medián PFS Měsíce (95% CI)	Dle zkoušejícího	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Dle IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medián OS Měsíce (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
<sup>1</sup> Ukončení sběru dat: 7. ledna 2021			

Další studie - analýza postupu u pyrexie

*Studie CPDR001F2301 (COMBI-i) a studie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)*

Pyrexie je pozorována u pacientů léčených kombinací dabrafenibu a trametinibu. Počáteční registrační studie hodnotící kombinovanou terapii u neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu (COMBI-d a COMBI-v; celkem n=559) a v adjuvantní terapii melanomu (COMBI-AD, n=435) doporučovaly přerušit pouze dabrafenib v případech pyrexie (horečka  $\geq 38,5$  °C). Ve dvou následujících studiích u neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu (kontrolní rameno COMBI-i, n=264) a v adjuvantní léčbě melanomu (COMBI-Aplus, n=552) bylo doporučeno přerušení podávání obou léčivých přípravků, při teplotě pacienta  $\geq 38$  °C (COMBI-Aplus), nebo při prvním příznaku pyrexie (COMBI-i; COMBI-Aplus pro opakující se pyrexii). U COMBI-i a COMBI-Aplus byl nižší výskyt pyrexie stupně 3/4, komplikované pyrexie, hospitalizace kvůli závažné pyrexii u nežádoucích účinků zvláštního zájmu (AESI), času stráveného v pyrexii AESI a trvalého vysazení obou léčivých přípravků v důsledku pyrexie AESI (druhý pouze v adjuvantní léčbě) ve srovnání s COMBI-d, COMBI-v a COMBI-AD. Studie COMBI-Aplus dosáhla svého primárního cílového parametru se souhrnným výskytem 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) pro pyrexii stupně 3/4, hospitalizaci kvůli pyrexii nebo trvalé přerušení léčby kvůli pyrexii ve srovnání s 20,0 % (95 % CI: 16,3; 24,1) u původního kontrolního ramene (COMBI-AD).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s trametinibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s melanomem a maligními novotvary (informace o použití u dětí viz bod 4.2).



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Trametinib je po perorálním podání absorbován s mediánem doby do dosažení maximálních plazmatických koncentrací 1,5 hodiny po podání dávky. Průměrná absolutní biologická dostupnost trametinibu po podání jedné 2mg tablety je 72 % v porovnání s mikrodávkou podanou intravenózně. Expozice trametinibu ( $C_{max}$  a AUC) se po opakovaném podání zvyšovala úměrně podané dávce. Po podání dávky 2 mg jednou denně byl geometrický průměr  $C_{max}$  a  $AUC_{(0-\tau)}$  v rovnovážném stavu 22,2 ng/ml a 370 ng\*h/ml a koncentrace před podáním dávky byla 12,1 ng/ml s nízkým poměrem maximální a minimální hladiny (1,8). Variabilita mezi jedinci v rovnovážném stavu byla nízká (< 28 %).

Trametinib je po opakované denní dávce akumulován s poměrem průměrné akumulace 6,0 při dávce 2 mg jednou denně. Rovnovážného stavu bylo dosaženo do 15. dne.

Podání jednorázové dávky trametinibu s vysoce tučným, vysoce kalorickým jídlem vedlo k 70 % snížení  $C_{max}$  a 10 % snížení AUC ve srovnání s podáním nalačno (viz body 4.2 a 4.5).

### Distribuce

Trametinib je z 97,4 % navázán na lidské plazmatické proteiny. Distribuční objem trametinibu stanovený po intravenózním podání mikrodávky 5 µg je přibližně 1 200 l.

### Biotransformace

*In vitro* a *in vivo* studie prokázaly, že hlavním způsobem metabolizace trametinibu je deacetylace, a to buď samotná nebo v kombinaci s monooxygenací. Deacetylovaný metabolit byl dále metabolizován glukuronidací. Oxidace prostřednictvím CYP3A4 je považována za minoritní metabolickou dráhu. Deacetylace je zprostředkována karboxylesterázami 1b, 1c a 2 s možnou účastí jiných hydrolytických enzymů.

Po jednorázovém i opakovaném podání dávek trametinibu je nemetabolizovaný trametinib hlavní cirkulující složkou v plazmě.

### Eliminace

Průměrný terminální poločas po podání jednorázové dávky je 127 hodin (5,3 dne). Plazmatická clearance intravenózně podaného trametinibu je 3,2 l/h.

Celková vyloučená dávka radionuklidem značeného trametinibu byla po 10denní době odběru po podání jednorázové perorální dávky radioaktivně značeného trametinibu ve formě roztoku nízká (< 50 %) z důvodu dlouhého eliminačního poločasu. Látky související s lékem byly vylučovány převážně stolicí (>80 % vyloučené radioaktivity) a v menším rozsahu močí (≤19 %) Z močí vyloučené dávky radioaktivity připadalo na původní léčivo méně než 0,1 %.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### Porucha funkce jater

Populační farmakokinetické analýzy a údaje z klinické farmakologické studie u pacientů s normální funkcí jater nebo s mírným, středním nebo závažným zvýšením hladiny bilirubinu a/nebo AST (na základě klasifikace Národního onkologického ústavu [National Cancer Institute - NCI]) ukazují, že jaterní funkce významně neovlivňuje perorální clearance trametinibu.

### Porucha funkce ledvin

Vzhledem k nízké renální exkreci nemá porucha funkce ledvin pravděpodobně klinicky významný vliv na farmakokinetiku trametinibu. Farmakokinetika trametinibu byla hodnocena za použití populační farmakokinetické analýzy u 223 pacientů zařazených do klinických studií s trametinibem, kteří měli lehkou poruchu funkce ledvin, a u 35 pacientů, kteří měli středně těžkou poruchu funkce ledvin. Lehká a středně těžká porucha funkce ledvin neměly žádný vliv na expozici trametinibu (< 6 % v obou skupinách). Od pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

### Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy (věkové rozmezí 19 až 92 let) neměl věk klinicky významný vliv na farmakokinetiku trametinibu. Bezpečnostní údaje u pacientů ve věku  $\geq 75$  let jsou omezené (viz bod 4.8).

### Rasa

Ke stanovení vlivu rasy na farmakokinetiku trametinibu není k dispozici dostatek údajů, protože klinická zkušenost je omezená na pacienty kavkazské rasy.

### Pediatriká populace

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily farmakokinetiku trametinibu u pediatrických pacientů.

### Tělesná hmotnost a pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy mají pohlaví i tělesná hmotnost vliv na perorální clearance trametinibu. Ačkoliv se dá předpokládat, že u žen s nižší tělesnou hmotností bude vyšší expozice trametinibu než u mužů s vyšší tělesnou hmotností, nejsou tyto farmakokinetické rozdíly považovány za klinicky významné a úprava dávkování není zapotřebí.

### Interakce léčivého přípravku

Účinky trametinibu na enzymy metabolizující léčiva a na transportéry: *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že trametinib pravděpodobně nemá vliv na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků. Na základě *in vitro* studií trametinib neinhibuje CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 a CYP3A4. Bylo zjištěno, že trametinib *in vitro* inhibuje CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 a indukuje CYP3A4 a inhibuje přenašeče OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp a BCRP. Vzhledem k nízké dávce a nízké klinické systémové expozici oproti *in vitro* hodnotám pro sílu inhibice nebo indukce se nepředpokládá, že by trametinib *in vivo* inhiboval nebo indukoval tyto enzymy nebo transportéry, ačkoli přechodná inhibice substrátu BCRP ve střevě může nastat (viz bod 4.5).

Účinky jiných léčiv na trametinib: *In vivo* a *in vitro* údaje naznačují, že farmakokinetika trametinibu pravděpodobně není ovlivněna jinými léčivými přípravky. Trametinib není substrátem enzymů CYP ani transportérů BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 a MATE1. Trametinib je *in vitro* substrátem BSEP a efluxního transportéru P-gp. Ačkoli je nepravděpodobné, že expozice trametinibu je ovlivněna inhibicí BSEP, zvýšené hladiny trametinibu po silné inhibici hepatického P-gp nemůžou být vyloučeny (viz bod 4.5).

Účinky trametinibu na jiné léčivé přípravky: vliv opakované dávky trametinibu na farmakokinetiku ustáleného stavu kombinovaných perorálních kontraceptiv, norethindronu a ethinylestradiolu, byl hodnocen v klinické studii, která zahrnovala 19 pacientek se solidními tumory. Expozice norethindronu se zvýšila o 20 % a expozice ethinylestradiolu byla při současném podávání s trametinibem podobná. Na základě těchto výsledků se neočekává ztráta účinnosti hormonální antikoncepce při současném podávání s trametinibem v monoterapii.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie kancerogenity nebyly s trametinibem provedeny. Trametinib nebyl genotoxický ve studiích hodnotících reverzní mutace u bakterií, chromozomální aberace v savčích buňkách a tvorbu mikrojader v kostní dřeni potkanů.

Trametinib může narušovat fertilitu u žen, protože ve studiích s opakovanou dávkou u samic potkanů bylo při expozicích nižších, než je klinická expozice u člověka podle AUC, pozorováno zvýšení počtu folikulárních cyst a snížení počtu žlutých tělísek.

Dodatečně u mláďat potkanů, kterým byl podáván trametinib, bylo pozorováno snížení hmotnosti ovárií, mírné zpoždění charakteristických znaků pohlavního dospívání samic (vaginální otvírání a zvýšený výskyt prominentních terminálních koncových pupenů uvnitř mléčné žlázy) a lehká hypertrofie povrchového epitelu dělohy. Všechny tyto účinky byly reverzibilní po vysazení léčby a přisuzované farmakologii. Ve studiích toxicity u potkanů a u psů v trvání až 13 týdnů však nebyly pozorovány žádné účinky na samčí reprodukční tkáň.

V embryofetálních vývojových studiích toxicity u potkanů a králíků trametinib způsoboval maternální a vývojovou toxicitu. U potkanů byly při expozicích nižších nebo mírně vyšších, než jsou klinické expozice u člověka podle AUC, pozorovány snížená fetální hmotnost a zvýšené postimplantační ztráty. V embryofetálních vývojových studiích toxicity u králíků byly při subklinických expozicích podle AUC pozorovány snížená fetální hmotnost, zvýšený počet potratů, zvýšená incidence nekompletní osifikace a skeletálních malformací.

Ve studiích s opakovanou dávkou byl vliv expozice trametinibu pozorován převážně na kůži, gastrointestinální trakt, kosti a játra. Většina nálezů byla po vysazení léčiva reverzibilní. U potkanů byly po 8 týdnech podávání dávky  $\geq 0,062$  mg/kg/den (přibližně 0,8násobek klinické expozice u člověka podle AUC) pozorovány hepatocelulární nekróza a zvýšení transamináz.

U myši byly po 3 týdnech podávání dávky  $\geq 0,25$  mg/kg/den (přibližně 3násobek klinické expozice u člověka) pozorovány nižší srdeční frekvence, snížení hmotnosti srdce a snížení funkce levé komory bez kardiální histopatologie. U dospělých potkanů byla při expozicích srovnatelných s klinickou expozicí u člověka pozorována mineralizace více orgánů, která souvisela se zvýšenou sérovou hladinou fosforu a byla úzce spojena s nekrózou srdce, jater a ledvin a krvácením do plic. U potkanů byly pozorovány hypertrofie fýzy a zvýšený kostní obrat, ale neočekává se, že by hypertrofie fýzy byla u dospělého člověka klinicky významná. U potkanů a u psů byly po podávání trametinibu v dávce odpovídající klinické expozici nebo nižší pozorovány nekróza kostní dřevě, lymfoidní atrofie v thymu a GALT a lymfoidní nekróza v lymfatických uzlinách, slezině a thymu. Tyto účinky mohou potenciálně narušit imunitní systém. U mláďat potkanů byla po podávání dávky 0,35 mg/kg/den (přibližně 2násobek klinické expozice u dospělého člověka podle AUC) pozorována zvýšená hmotnost srdce bez histopatologie.

Trametinib byl fototoxický v *in vitro* testu fototoxicity vycytávání neutrálního červeného světla (Neutral Red Uptake, NRU) na myších fibroblastech 3T3 ve výrazně vyšších koncentracích, než jsou klinické expozice ( $IC_{50}$  při 2,92  $\mu\text{g/ml}$ ,  $\geq 130$ násobek klinické expozice stanovené na základě  $C_{\text{max}}$ ). Tyto výsledky naznačují, že riziko fototoxicity u pacientů užívajících trametinib je nízké.

#### Léčba v kombinaci s dabrafenibem

Ve studii na psech, ve které byla podáváná kombinace trametinibu a dabrafenibu po dobu 4 týdnů, byly pozorovány příznaky gastrointestinální toxicity a snížení množství lymfatických buněk v thymu při užití nižších dávek než u psů, kterým byl podáván trametinib samostatně. Jinak byla pozorována obdobná toxicita jako u srovnatelných studií s monoterapií.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Mekinist 0,5 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Mannitol (E 421)  
Mikrokrytalická celulóza (E 460)  
Hypromelóza (E 464)  
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)  
Magnesium-stearát (E 470b)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

##### Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol  
Žlutý oxid železitý (E 172)

#### Mekinist 2 mg potahované tablety

##### Jádro tablety

Mannitol (E 421)  
Mikrokrytalická celulóza (E 460)  
Hypromelóza (E 464)  
Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)  
Magnesium-stearát (E 470b)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

##### Potahová vrstva tablety

Hypromelóza (E 464)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Makrogol  
Polysorbát 80 (E 433)  
Červený oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená lahvička:

3 roky

#### Lahvička po otevření:

30 dní při teplotě do 30°C.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem. Lahvička obsahuje vysoušedlo.

Velikosti balení: Lahvička obsahuje 7 nebo 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

#### Mekinist 0,5 mg potahované tablety

EU/1/14/931/001  
EU/1/14/931/002

#### Mekinist 2 mg potahované tablety

EU/1/14/931/005  
EU/1/14/931/006

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. června 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 14. února 2019

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Norimberk  
Německo

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mekinist 0,5 mg potahované tablety  
trametinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum et dimethylis sulfoxidum v množství odpovídajícím trametinibum 0,5 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

7 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Lahvička obsahuje vysoušedlo, neodstraňujte jej, ani jej nejezte.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/931/001 7 potahovaných tablet  
EU/1/14/931/002 30 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

mekinist 0,5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK NA LAHVIČKU****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mekinist 0,5 mg tablety  
trametinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum et dimethylis sulfoxidum v množství odpovídajícím trametinibum 0,5 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

7 tablet  
30 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu. Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/931/001 7 potahovaných tablet  
EU/1/14/931/002 30 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Mekinist 2 mg potahované tablety  
trametinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum et dimethylis sulfoxidum v množství odpovídajícím trametinibum 2 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

7 potahovaných tablet  
30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Lahvička obsahuje vysoušedlo, neodstraňujte jej, ani jej nejezte.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/931/005 7 potahovaných tablet  
EU/1/14/931/006 30 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

mekinist 2 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA LAHVIČKU**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Mekinist 2 mg tablety  
trametinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum et dimethylis sulfoxidum v množství odpovídajícím trametinibum 2 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

7 tablet  
30 tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v původním obalu. Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Novartis Europharm Limited

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/14/931/005 7 potahovaných tablet  
EU/1/14/931/006 30 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Mekinist 0,5 mg potahované tablety

### Mekinist 2 mg potahované tablety

trametinibum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Mekinist a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mekinist užívat
3. Jak se přípravek Mekinist užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Mekinist uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Mekinist a k čemu se používá

Přípravek Mekinist je lék, který obsahuje léčivou látku trametinib. Používá se buď samostatně, nebo v kombinaci s jiným lékem obsahujícím dabrafenib, k léčbě určitého typu nádorového onemocnění kůže nazývaného melanom, který se rozšířil do dalších částí těla nebo jej nelze odstranit chirurgicky.

Přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem se také užívá k prevenci návratu melanomu, který byl předtím chirurgicky odstraněn.

Přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem je také užíván k léčbě nádoru plic nazývaného nemalobuněčný karcinom plic (anglická zkratka je NSCLC).

Oba nádory mají určitou změnu (mutaci) v genu nazývaném BRAF na pozici V600.

Tato mutace v genu mohla způsobit, že nádor vznikl. Tento přípravek se zaměřuje na bílkoviny vytvořené tímto mutovaným genem BRAF a zpomaluje nebo zastavuje vývoj nádorového onemocnění.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Mekinist užívat

Přípravek Mekinist má být používán pouze k léčbě melanomu a NSCLC, který má BRAF mutaci. Proto Vám lékař před zahájením léčby provede vyšetření ke stanovení této mutace.

Pokud lékař rozhodne, že budete užívat přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem, **přečtěte si příbalovou informaci dabrafenibu stejně pečlivě jako tuto příbalovou informaci.**

Pokud máte další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

### **Neužívejte přípravek Mekinist**

- jestliže jste alergický(á) na trametinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si myslíte, že se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Mekinist se poraďte se svým lékařem. Váš lékař potřebuje vědět, jestli:

- máte problémy s játry. Lékař Vám může během léčby tímto přípravkem odebírat vzorky krve, aby sledoval činnost jater.
- máte nebo jste někdy měl(a) **problémy s ledvinami**.
- máte nebo jste někdy měl(a) **problémy s plícemi nebo s dýcháním**.
- máte problémy se srdcem, jako je srdeční selhání (které může způsobovat dušnost, obtížné dýchání vleže, otoky chodidel nebo nohou) nebo problémy se srdeční činností. Lékař by měl zkontrolovat Vaše srdeční funkce před a během léčby.
- máte problémy s očima, včetně ucpaní sítnicové žíly nebo otoku v oku, který může být způsoben onemocněním sítnice, kdy dochází k hromadění tekutiny pod sítnicí, zvaným chorioretinopatie.

**Dříve než začnete užívat přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem**, lékař potřebujete vědět, jestli:

- **jste měl(a) jiný typ nádorového onemocnění než je melanom nebo NSCLC**, neboť u Vás může být při užívání přípravku Mekinist vyšší riziko vzniku nádorového onemocnění mimo kůži.

Pokud si myslíte, že se Vás cokoliv z tohoto týká, **poraďte se se svým lékařem**.

### **Stavy, kterým musíte věnovat pozornost**

U některých osob, které užívají přípravek Mekinist, se mohou rozvinout další stavy (onemocnění), které mohou být závažné. Musíte vědět o důležitých příznacích, kterým máte věnovat pozornost.

#### ***Krvácení***

Užívání přípravku Mekinist nebo kombinace přípravku Mekinist s dabrafenibem může způsobit vážné krvácení, včetně krvácení do mozku, do zažívacího ústrojí (např. žaludku, střev, konečníku), nebo do plic a dalších orgánů, které může vést k úmrtí. Příznaky mohou zahrnovat:

- bolest hlavy, závratě, nebo pocit slabosti
- krev ve stolici nebo černou stolicí
- krev v moči
- bolest břicha
- vykašlávání / zvracení krve

Pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků, co nejdříve **informujte svého lékaře**.

#### ***Horečka***

Užívání přípravku Mekinist nebo kombinace přípravku Mekinist s dabrafenibem může způsobit horečku, přičemž pravděpodobnost vzniku horečky je vyšší u kombinované léčby (viz také bod 4). V některých případech se u lidí s horečkou může objevit nízký krevní tlak, závratě nebo jiné příznaky. Pokud máte teplotu nad 38 °C nebo pokud pociťujete nástup horečky v průběhu užívání tohoto přípravku, **okamžitě informujte svého lékaře**.

### ***Porucha srdeční činnosti***

Přípravek Mekinist může způsobovat problémy se srdcem nebo může zhoršovat již přítomné problémy (viz také odstavec „Srdeční choroby“ v bodě 4) u pacientů užívajících přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem. **Pokud máte poruchu srdeční činnosti, sdělte to svému lékaři.** Lékař bude před zahájením léčby a v průběhu léčby tímto přípravkem provádět vyšetření, aby zkontroloval, zda Vaše srdce pracuje správně. Neprodleně sdělte svému lékaři, pokud máte: pocit bušení srdce, rychlé nebo nepravidelné činnosti srdce, nebo pokud se u Vás vyskytnou závratě, únava, pocit na omdlení, dušnost, nebo otoky nohou. Pokud to bude nutné, lékař může rozhodnout o přerušení léčby nebo o jejím trvalém ukončení.

### ***Změny na kůži, které mohou být příznakem nového nádorového onemocnění kůže***

Lékař Vám kůži zkontroluje před zahájením léčby tímto přípravkem a poté ji bude pravidelně kontrolovat i v jejím průběhu. Pokud zaznamenáte v průběhu užívání tohoto přípravku nebo po ukončení léčby jakékoli změny na kůži, **sdělte to neprodleně svému lékaři** (viz rovněž bod 4).

### ***Problémy s očima***

**Při užívání tohoto přípravku je nutné podstoupit lékařské oční vyšetření.**

Pokud v průběhu léčby zaznamenáte zarudnutí nebo podráždění očí, rozmazané vidění, bolest očí nebo další změny zraku, **sdělte to ihned svému lékaři** (viz rovněž bod 4).

Užívání přípravku Mekinist může způsobovat problémy s očima, včetně slepoty. Užívání přípravku Mekinist se nedoporučuje, pokud u Vás kdykoli v minulosti došlo k ucpání žíly, která odvádí krev z oka (okluze retinální žíly). Neprodleně sdělte svému lékaři, pokud se u Vás v průběhu léčby vyskytnou následující příznaky: rozmazané vidění, ztráta vidění nebo jiné změny zraku, barevné body v zorném poli nebo vidění rozostřeného obrysu kolem předmětů. Pokud to bude nutné, lékař může rozhodnout o přerušení léčby nebo o jejím trvalém ukončení.

### ***Problémy s játry***

Přípravek Mekinist, nebo kombinace přípravku Mekinist s dabrafenibem, může způsobit problémy s játry, které se mohou vyvinout do tak závažných stavů, jako je hepatitida (zánět jater) a jaterní selhání, jež mohou vést k úmrtí. Lékař Vás bude pravidelně sledovat. Příznaky toho, že Vám játra nepracují správně, mohou zahrnovat:

- ztrátu chuti k jídlu
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- bolest břicha
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka)
- tmavou moč
- svědění kůže

Pokud se objeví některé z těchto příznaků, co nejdříve **informujte svého lékaře.**

### ***Problémy s plícemi nebo s dýcháním***

**Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoliv plicní nebo dýchací problémy,** včetně potíží s dýcháním, které jsou často doprovázené suchým kašlem, dušností a únavou. Lékař může nechat funkci Vašich plic zkontrolovat předtím, než začnete přípravek užívat.

### ***Bolest svalů***

Mekinist může vést k rozpadu svalů (rhabdomyolýza). **Informujte svého lékaře co nejdříve,** pokud máte některý z těchto příznaků:

- bolest svalů
- tmavou moč v důsledku poškození ledvin

Pokud je to nutné, může lékař rozhodnout o přerušení léčby nebo ji úplně ukončit.

→ **Přečtěte si informace v odstavci „Možné závažné nežádoucí účinky“ v bodě 4 této příbalové informace.**

### ***Proděravění stěny žaludku nebo střeva (perforace)***

Užívání přípravku Mekinist nebo kombinace přípravku Mekinist s dabrafenibem může zvýšit riziko vzniku proděravění stěny žaludku nebo střeva. Pokud máte silné bolesti břicha, informujte co nejdříve svého lékaře.

### ***Závažné kožní reakce***

U pacientů užívajících přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny závažné kožní reakce. Pokud zaznamenáte jakékoli změny na kůži, okamžitě kontaktujte svého lékaře (více informací o příznacích viz bod 4).

### ***Zánětlivé onemocnění postihující převážně kůži, plíce, oči a mízní (lymfatické) uzliny***

Zánětlivé onemocnění postihující převážně kůži, plíce, oči a mízní (lymfatické) uzliny (sarkoidóza). Mezi časté příznaky sarkoidózy mohou patřit kašel, dušnost, otok lymfatických uzlin, poruchy zraku, horečka, únava, bolest a otok kloubů a citlivé hrbolky na kůži. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků.

### ***Poruchy imunitního systému***

Přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem může ve vzácných případech způsobit onemocnění (hemofagocytující lymfohistiocytózu neboli HLH), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí, jež se nazývají histiocyty a lymfocyty. Příznaky zahrnují zvětšená játra a/nebo zvětšenou slezinu, kožní vyrážku, zvětšené mízní uzliny, problémy s dýcháním, snadnou tvorbu modřin, ledvinové abnormality a srdeční problémy. Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka.

### ***Děti a dospívající***

Přípravek Mekinist není doporučen pro děti a dospívající, protože účinky přípravku Mekinist na osoby mladší 18 let nejsou známy.

### ***Další léčivé přípravky a přípravek Mekinist***

Před započetím léčby informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu. Mějte u sebe seznam léků, které užíváte, abyste ho mohl(a) ukázat svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi, když dostáváte nový lék.

### ***Přípravek Mekinist s jídlem a pitím***

**Je důležité, abyste přípravek Mekinist užíval(a) nalačno**, protože potrava ovlivňuje způsob, jakým je přípravek vstřebáván (viz bod 3).

### ***Těhotenství, kojení a plodnost***

**Přípravek Mekinist se nedoporučuje užívat v průběhu těhotenství.**

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek Mekinist může poškodit nenarozené dítě.
- Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem Mekinist a alespoň po dobu 16 týdnů po ukončení léčby používat vhodný způsob antikoncepce.
- Hormonální antikoncepce (jako jsou tablety, injekce nebo náplasti) nemusí účinkovat správně, pokud užíváte přípravek Mekinist v kombinované léčbě s dabrafenibem. Je nutné, abyste v průběhu této kombinované léčby používala další účinnou metodu antikoncepce, abyste neotěhotněla. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.
- Pokud otěhotníte v průběhu léčby přípravkem Mekinist, sdělte to neprodleně svému lékaři.

### **Přípravek Mekinist se nedoporučuje užívat v průběhu kojení.**

Není známo, zda složky přípravku Mekinist mohou procházet do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, musíte to sdělit svému lékaři. V průběhu léčby přípravkem Mekinist se nedoporučuje kojít. Vy a Váš lékař společně rozhodnete, zda budete užívat přípravek Mekinist, nebo kojít.

### **Plodnost – muži i ženy**

Přípravek Mekinist může narušit plodnost u mužů i u žen.

*Užívání přípravku Mekinist s dabrafenibem:* Dabrafenib může trvale snížit mužskou plodnost. Muži, kteří užívají dabrafenib, mohou mít navíc snížený počet spermií a jejich počet se po ukončení léčby tímto přípravkem nemusí vrátit na normální hodnoty.

Před zahájením léčby dabrafenibem se poraďte se svým lékařem o možnostech zvýšení Vaší šance mít v budoucnosti děti.

Pokud máte další otázky týkající se vlivu tohoto léčivého přípravku na plodnost, zeptejte se svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Mekinist může mít nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vyvarujte se řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů, pokud se cítíte unavený(á) nebo slabý(á), pokud máte problémy se zrakem nebo pokud máte pocit, že máte nedostatek energie.

Popis těchto účinků naleznete v dalších bodech (viz body 2 a 4). Přečtěte si všechny informace uvedené v této příbalové informaci, abyste se seznámil(a) s příslušnými pokyny.

Promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud si čímkoli nejste jistý(á).

Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje může ovlivnit i Vaše onemocnění, příznaky a léčebná situace.

### **Přípravek Mekinist obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se přípravek Mekinist užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem.

### **Kolik přípravku se užívá**

Obvyklá dávka přípravku Mekinist užívaná buď samostatně nebo v kombinaci s dabrafenibem je jedna 2mg tableta jednou denně. Doporučená dávka dabrafenibu, pokud se užívá v kombinaci s přípravkem Mekinist, je 150 mg dvakrát denně.

Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, lékař může rozhodnout o snížení dávky.

**Neužívejte více přípravku Mekinist, než Vám doporučil lékař, protože to může zvýšit riziko nežádoucích účinků.**

### **Jak se přípravek užívá**

Tabletu spolkněte celou a zapijte ji sklenicí vody.

Přípravek Mekinist užívejte jednou denně, nalačno (nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle). To znamená:

- po užití přípravku Mekinist musíte počkat alespoň 1 hodinu, než se můžete najíst,
- nebo naopak po jídle musíte počkat alespoň 2 hodiny, než můžete užít přípravek Mekinist.

Přípravek Mekinist užívejte každý den přibližně ve stejnou denní dobu.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Mekinist, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tablet přípravku Mekinist, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Mekinist a tuto příbalovou informaci.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Mekinist**

Pokud od vynechané dávky uplynulo méně než 12 hodin, dávku si vezměte, jakmile si vzpomenete. Pokud od vynechané dávky uplynulo více než 12 hodin, dávku vynechejte a vezměte si až následující dávku v obvyklý čas. Poté pokračujte v užívání tablet pravidelně dále jako obvykle. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Mekinist**

Užívejte přípravek Mekinist tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte s léčbou, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### **Jak byste měl(a) užívat přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem**

- Užívejte přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem přesně dle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Neměňte dávku nebo nepřestávejte užívat přípravek Mekinist nebo dabrafenib, dokud Vám to lékař, zdravotní sestra nebo lékárník neřekne.
- Užívejte přípravek **Mekinist jedenkrát denně** a **dabrafenib** užívejte **dvakrát denně**. Užívat oba léky ve stejnou dobu může být vhodné k osvojení si návyku na každý den. Přípravek Mekinist se má užívat buď společně s ranní dávkou dabrafenibu, nebo s večerní dávkou. Dabrafenib se má užívat 12 hodin poté.
- Užívejte Mekinist a dabrafenib nalačno nejméně hodinu před jídlem, nebo dvě hodiny po jídle. Zapíjejte ho plnou sklenicí vody.
- Jestliže zapomenete užít dávku přípravku Mekinist nebo dabrafenibu, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete: Tuto zapomenutou dávku si neberte v případě, že:
  - Je to méně než 12 hodin do následující dávky přípravku Mekinist, který se užívá jednou denně.
  - Jestliže je to méně než 6 hodin do následující dávky dabrafenibu, který se užívá dvakrát denně.
- Jestliže jste užil(a) více přípravku Mekinist nebo dabrafenibu, okamžitě kontaktujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru. Vezměte si tablety přípravku Mekinist a tobolky dabrafenibu s sebou, pokud to bude možné. Jestliže to bude možné, ukažte jim balení přípravku Mekinist a dabrafenibu s jednotlivými příbalovými informacemi.
- Jestliže se u Vás objeví nežádoucí účinky, lékař se může rozhodnout, že Vám sníží dávky přípravku Mekinist a dabrafenibu. Užívejte dávku přípravku Mekinist a dabrafenibu přesně dle toho, jak Vám řekl lékař, zdravotní sestra nebo lékárník.



#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

##### *Možné závažné nežádoucí účinky*

###### *Srdeční choroby*

Přípravek Mekinist může ovlivnit schopnost srdce pumpovat krev. To může s větší pravděpodobností nastat u lidí, kteří již mají nějaké srdeční problémy. Během léčby přípravkem Mekinist budete podstupovat vyšetření, aby byly odhaleny jakékoli srdeční problémy. Znamky a příznaky srdečních problémů zahrnují:

- pocit bušení srdce, rychlého nebo nepravidelného tepu,
- závratě,
- únavu,
- pocit na omdlení,
- dušnost,
- otoky nohou.

Neprodleně **informujte svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, ať už poprvé nebo se zhoršují.

###### *Vysoký krevní tlak*

Přípravek Mekinist může způsobit vznik nebo zhoršení vysokého krevního tlaku (hypertenze). Lékař nebo zdravotní sestra Vám mají během léčby přípravkem Mekinist kontrolovat krevní tlak. Neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás vyskytne vysoký krevní tlak, dojde ke zhoršení, pokud už vysoký tlak máte, nebo máte silné bolesti hlavy, pocit na omdlení nebo závratě.

###### *Problémy s krvácením*

Přípravek Mekinist může způsobit závažné problémy s krvácením, zejména v mozku nebo žaludku. Neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru a zajistěte si lékařskou pomoc, pokud máte jakékoli neobvyklé příznaky krvácení:

- bolesti hlavy, závratě nebo slabost,
- vykašlávání krve nebo krevních sraženin,
- zvracení krve nebo hmoty, která vypadá jako kávová sedlina,
- červenou nebo černou stolici, která má dehtovitý vzhled.

###### *Problémy s očima (viděním)*

Přípravek Mekinist může způsobit problémy s očima. Užívání přípravku Mekinist se nedoporučuje, pokud u Vás kdykoli v minulosti došlo k ucpání žíly, která odvádí krev z oka (okluze retinální žíly). Před zahájením léčby přípravkem Mekinist a v jejím průběhu Vám může lékař doporučit oční vyšetření. Lékař Vám může nařídit, abyste přestal(a) užívat přípravek Mekinist nebo Vás poslat ke specializovanému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky a příznaky týkající se vidění, které zahrnují:

- ztrátu zraku,
- zarudnutí a podráždění očí,
- barevné body v zorném poli,
- haló (vidění rozostřeného obrysu kolem předmětů),
- rozmazané vidění.

### *Změny na kůži*

U pacientů užívajících přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (četnost výskytu není známa). Pokud zaznamenáte cokoli z níže zmíněného:

- načervenalá místa podobná terčům nebo kulaté skvrny uprostřed s puchýřem. Olupování kůže. Vředy v ústech, v hrdle, v nose, na genitálu či v očích. Těmto závažným kožním vyrážkám často předchází horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom).
  - rozsáhlá vyrážka, horečka a zvětšené mízní uzliny (DRESS - léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky nebo příznaky lékem způsobené přecitlivělosti).
- ➔ **přestaňte přípravek užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

Až u 3 ze 100 lidí, kteří užívají Mekinist v kombinaci s dabrafenibem, se může vyskytnout jiný typ rakoviny kůže zvaný *spinocelulární karcinom* (kožní karcinom ze skvamózních buněk, anglická zkratka je cSCC). U jiných se může rozvinout určitý typ rakoviny kůže zvaný *bazaliom* (anglická zkratka je BCC). Obvykle tyto kožní změny zůstanou ohraničené, mohou být chirurgicky odstraněny a léčba přípravkem Mekinist a dabrafenibem může pokračovat bez přerušení.

U některých lidí, kteří užívají přípravek Mekinist v kombinaci s dabrafenibem, se může vyskytnout nový melanom. Tyto melanomy jsou obvykle chirurgicky odstraněny a léčba přípravkem Mekinist a dabrafenibem může pokračovat bez přerušení.

Lékař Vám zkontroluje kůži dříve, než začnete dabrafenib užívat, znovu ji bude kontrolovat každý měsíc během užívání dabrafenibu a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. To vše proto, aby včas zjistil případné nové nádory kůže.

Lékař Vám bude také kontrolovat hlavu, krk, ústa, lymfatické (mízní) uzliny a bude Vám také pravidelně vyšetřovat oblast hrudníku a břicha (pomocí tzv. CT). Může také provádět krevní testy. Jedním z účelů těchto kontrol je zjistit, zda se uvnitř Vašeho těla nevyvíjí některý jiný typ nádorového onemocnění, včetně spinocelulárního karcinomu. Vyšetření pánve (u žen) a vyšetření konečníku se rovněž doporučuje před začátkem a na konci léčby.

Přípravek Mekinist jak samostatně, tak v kombinaci s dabrafenibem může způsobit vyrážku nebo vyrážku podobnou akné. Řiďte se pokyny svého lékaře, které se týkají předcházení vzniku vyrážky. Co nejdříve sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky poprvé nebo pokud se zhoršují.

**Neprodleně kontaktujte svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytne závažná kožní vyrážka s některým z následujících příznaků: puchýře na kůži, puchýře nebo vředy v ústech, odlupování kůže, horečka, zarudnutí nebo otok obličeje nebo chodidel.

**Neprodleně informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru**, pokud se u Vás vyskytne jakákoli kožní vyrážka, nebo pokud se již přítomná vyrážka zhoršuje.

### *Bolest svalů*

Přípravek Mekinist může způsobit rozpad svalové tkáně (rhabdomyolýzu). Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, jestliže máte jakékoli nové nebo zhoršující se příznaky, zahrnující:

- bolest svalů,
- tmavou moč v důsledku poškození ledvin.

### *Problémy s plícemi nebo dýcháním*

Přípravek Mekinist může způsobit zánět plic (pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění). Sdělte svému lékaři nebo zdravotní sestře, pokud u Vás nově vzniknou, nebo se zhoršují problémy s plícemi nebo dýcháním, které zahrnují:

- dušnost,
- kašel,
- únavu.

### *Poruchy imunitního systému*

Pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka, neprodleně informujte svého lékaře. Může se jednat o známku onemocnění (nazývaného hemofagocytární lymfohistiocytóza), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí zvaných histiocyty a lymfocyty, které mohou vyvolávat různé příznaky, viz bod 2 (četnost výskytu je vzácná).

### **Možné nežádoucí účinky u pacientů užívajících přípravek Mekinist samostatně**

***Nežádoucí účinky, které se mohou objevit, když budete užívat přípravek Mekinist samostatně, jsou:***

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):*

- vysoký krevní tlak (hypertenze),
- krvácení na různých místech těla, které může být mírné nebo závažné,
- kašel,
- dušnost,
- průjem,
- nevolnost (pocit na zvracení), zvracení,
- zácpa,
- bolest břicha,
- sucho v ústech,
- kožní vyrážka, kožní vyrážka podobná akné, zčervenání obličeje, suchá nebo svědivá kůže (viz také odstavec „Změny na kůži“ v předchozím textu bodu 4),
- neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí,
- nedostatek energie, pocit slabosti nebo únavy,
- otoky rukou nebo nohou (periferní edém),
- horečka.

*Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech*

- Abnormální výsledky krevních jaterních testů.

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)*

- zánět vlasových váčků v kůži,
- poruchy nehtů, jako jsou změny nehtového lůžka, bolest nehtu, infekce a otok kutikuly (kůžičky kryjící okraj nehtu),
- infekce kůže (celulitida),
- kožní vyrážka s hnisavými puchýři (viz také odstavec „Změny na kůži“ v předchozím textu bodu 4),
- alergická reakce (přecitlivělost),
- dehydratace (nízká hladina vody nebo tělesných tekutin),
- rozmazané vidění,
- otok kolem očí,
- problémy se zrakem (viz také odstavec „Problémy s očima (viděním)“ v předchozím textu bodu 4),
- změny ve způsobu, jakým srdce pumpuje krev (porucha funkce levé komory srdeční), (viz také odstavec „Srdeční choroby“ v předchozím textu bodu 4),
- nižší tepová frekvence, než je normální rozmezí a/nebo pokles tepové frekvence,
- ohraničený tkáňový otok,
- zánět plic (pneumonitida nebo intersticiální plicní onemocnění),
- bolest úst nebo vředy v ústech, zánět sliznic,
- zčervenání, rozpraskání kůže,
- červené, bolestivé ruce a nohy,
- otok obličeje,
- zánět sliznic,
- pocit slabosti.

*Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech:*

- snížení počtu červených krvinek (anemie), abnormální výsledky testu ke stanovení kreatin kinázy, enzymu, který se nachází zejména v srdci, mozku a kosterních svalech.

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- otok oka způsobený pronikáním tekutiny (chorioretinopatie), (viz také odstavec „Problémy s očima (viděním)“ v předchozím textu bodu 4),
- otok nervů na zadní straně oka (edém papily zrakového nervu), (viz také odstavec „Problémy s očima (viděním)“ v předchozím textu bodu 4),
- oddělení zadní vrstvy oka citlivé na světlo (sítnice) od podpůrné vrstvy (odchlípení sítnice), (viz také odstavec „Problémy s očima (viděním)“ v předchozím textu bodu 4),
- ucpaní žíly, která odvádí krev z oka (okluze retinální žíly), (viz také odstavec „Problémy s očima (viděním)“ v předchozím textu bodu 4),
- méně účinné pumpování krve srdcem, což způsobuje dušnost, extrémní únavu a otoky kotníků a nohou (srdeční selhání),
- proděravění (perforace) stěny žaludku nebo střeva,
- zánět střev (kolitida),
- rozpad svalů, který může způsobovat bolest svalů a poškození ledvin (rhabdomyolýza).

**Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, zdravotní sestře nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.**

*Nežádoucí účinky při užívání přípravku Mekinist společně s dabrafenibem*

Budete-li užívat Mekinist společně s dabrafenibem, může u Vás dojít k některému z nežádoucích účinků uvedených v seznamu výše, i když frekvence se může lišit (může být zvýšena nebo snížena).

Může u Vás dojít také k **dalším nežádoucím účinkům kvůli současnému užívání dabrafenibu**, které jsou zmíněny v níže uvedeném seznamu.

Jestliže se u Vás objeví některý z těchto příznaků, sdělte to co nejdříve svému lékaři, a to jak při prvních projevech, tak při jejich zhoršení.

**Pro získání detailní informace o nežádoucích účincích dabrafenibu si přečtěte jeho příbalovou informaci.**

Nežádoucí účinky, které se u Vás mohou objevit při užívání přípravku Mekinist v kombinaci s dabrafenibem, jsou následující:

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10):*

- nosní a krční zánět,
- snížená chuť k jídlu,
- bolest hlavy,
- závratě,
- vysoký krevní tlak (hypertenze),
- krvácení na různých místech těla, které může být mírné nebo závažné (hemoragie),
- kašel,
- bolest břicha,
- zácpa,
- průjem,
- nevolnost (pocit na zvracení), zvracení,
- vyrážka, suchá kůže, svědění, zčervenání kůže,
- bolest kloubů, bolest svalů nebo bolest v rukou či nohou,
- svalové křeče,
- nedostatek energie, pocit slabosti,
- zimnice,
- otok rukou nebo nohou (periferní edém),
- horečka,
- onemocnění podobné chřipce.

*Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech*

- abnormální výsledky krevních testů vztahující se k játrům.

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)*

- infekce močových cest,
- kožní účinky včetně infekce kůže (celulitida), zánětu vlasových váčků v kůži, poruchy nehtů, jako jsou změny nehtového lůžka, bolest nehtů, infekce a otok okolní kůže, kožní vyrážka s puchýřky naplněnými hnisem, spinocelulární karcinom (typ rakoviny kůže), papilom (typ nádoru kůže, který není většinou škodlivý), výrůstky na kůži podobné bradavicím, zvýšená citlivost kůže na slunce (viz také „Změny na kůži“ v předešlém textu bodu 4),
- dehydratace (nízká hladina vody nebo tekutiny),
- rozmazané vidění, problémy se zrakem, zánět oka (uveitida),
- méně účinné pumpování krve srdcem,
- nízký krevní tlak (hypotenze),
- ohraničený tkáňový otok,
- dušnost,
- sucho v ústech,
- bolest v ústech nebo vředy v ústech, zánět sliznice,
- projevy podobné akné,
- zesílení vnější vrstvy kůže (hyperkeratóza), oblasti ztlustělé, šupinaté nebo strupovité kůže (aktinická keratóza), rozpraskání kůže,
- zvýšené pocení, noční pocení,
- neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řidnutí,
- červené, bolestivé ruce a nohy,
- zánět podkožní tukové tkáně (panikulitida),
- zánět sliznic,
- otok obličeje.

*Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech*

- nízká hladina bílých krvinek,
- snížení počtu červených krvinek (anemie), krevních destiček (buňky, které pomáhají srážení krve) a určitého typu bílých krvinek (leukopenie),
- nízká hladina sodíku (hyponatremie) a fosfátu (hypofosfatemie) v krvi,
- zvýšení hladiny cukru v krvi,
- zvýšení kreatinkinázy, enzymu, který se vyskytuje převážně v srdci, mozku a kosterním svalstvu,
- zvýšení některých látek (enzymů) produkovaných játry.

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*

- vznik nových kožních nádorů (melanomy),
- hrbolky na kůži,
- alergické reakce (hypersenzitivita),
- oční změny včetně otoku v oku způsobeného pronikáním tekutin (chorioretinopatie), oddělení sítnice (vrstvy citlivé na světlo v zadní části oka) z její podpůrné vrstvy (odchlípení sítnice) a otok kolem očí,
- nižší tepová frekvence, než je normální rozmezí a/nebo pokles tepové frekvence,
- zánět plic (pneumonitida),
- zánět slinivky břišní,
- zánět střev (kolitida),
- selhání ledvin,
- zánět ledvin,
- zánětlivé onemocnění postihující převážně kůži, plíce, oči a mízní (lymfatické) uzliny (sarkoidóza).

*Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)*

- proděravění (perforace) stěny žaludku nebo střeva.

*Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit):*

- zánět srdečního svalu (myokarditida), který se může projevit jako dušnost, horečka, bušení srdce a bolest na hrudi,
- zanícená, šupinatá kůže (exfoliativní dermatitida).

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Mekinist uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Lahvičku uchovávejte pevně uzavřenou, s vysoušedlem (malý obal tvaru válce) uvnitř.

Po prvním otevření může být lahvička uchovávána 30 dní při teplotě do 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Mekinist obsahuje

- Léčivou látkou je trametinibum. Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum et dimethylis sulfoxidum v množství odpovídajícím trametinibum 0,5 mg nebo 2 mg.
- Dalšími složkami jsou
  - Tableta: mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza (E 460), hypromelóza (E 464), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), magnesium-stearát (E 470b), natrium-lauryl-sulfát a koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551).
  - Potahová vrstva: hypromelóza (E 464), oxid titaničitý (E 171), makrogol, žlutý oxid železitý (E 172) (v 0,5mg tabletách), polysorbát 80 (E 433) (v 2mg tabletách) a červený oxid železitý (E 172) (v 2mg tabletách).

### Jak přípravek Mekinist vypadá a co obsahuje toto balení

Mekinist 0,5 mg potahované tablety jsou žluté, téměř oválné, bikonvexní tablety s vyraženým logem společnosti na jedné straně a „TT“ na druhé straně.

Mekinist 2 mg potahované tablety jsou růžové, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým logem společnosti na jedné straně a „LL“ na druhé straně.

Potahované tablety jsou dodávány v neprůhledných bílých plastových lahvičkách s plastovým šroubovacím uzávěrem. Lahvička obsahuje 7 nebo 30 tablet.

Lahvička rovněž obsahuje jako vysoušedlo silikagel v malém obalu tvaru válce. Toto vysoušedlo musíte ponechat uvnitř láhve a nesmíte ho sníst.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublín 4  
Irsko

### Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D 90429 Norimberk  
Německo

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.