

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEKİNİST 2 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her film kaplı tablet; 2 mg trametinib e eşdeğer trametinib dimetil sulfoksid içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde 'GS' diğer yüzünde 'HMJ' işareti bulunan pembe, yuvarlak, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MEKİNİST'in, daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, lokal tedaviler sonrası progresyon göstermiş ve lokal tedavilerin tekrar kullanılmadığı lokal relaps veya metastatik BRAF V600 mutasyonu pozitif malign melanom hastalarında dabrafenib ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. Hastalık progresyonu sonrası, MEKİNİST'e tek ajan veya kombinasyon olarak devam edilemez.

MEKİNİST'in tek ajan olarak ilgili endikasyonda kullanımı uygun değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MEKİNİST sadece onkoloji uzmanlarınca raporlanıp, reçete edilmelidir.

Trametinib tedavisi, ancak anti-kanser tıbbi ürünlerin uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve gözetiminde uygulanmalıdır.

Trametinib almadan önce, valide edilmiş bir test ile hastaların BRAF V600 mutasyonu taşıdığı doğrulanmalıdır.

Dabrafenib doz ve uygulama şekli bilgileri için dabrafenib Kısa Ürün Bilgileri, Pozoloji ve uygulama şekli bölümünü inceleyiniz.

Pozoloji

Dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında, önerilen trametinib dozu günde bir kez (QD) 2 mg'dır. Dabrafenibin önerilen dozu, trametinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında günde iki kez (BID) 150 mg'dır.

Unutulan dozlar

Bir trametinib dozunun unutulması durumunda, söz konusu dozu yalnızca bir sonraki planlanan doza 12 saatten uzun bir süre olması halinde alınız.

Trametinib, dabrafenib ile birlikte verilirken eğer bir dabrafenib dozu atlanırsa, planlı bir sonraki doza 6 saatten fazla varsa sadece dabrafenib dozu alınır.

Tedavi süresi

Hastaların, artık herhangi bir fayda elde edemeyene ya da kabul edilemez toksisite gelişene kadar trametinib tedavisine devam etmeleri önerilir.

Tedavi ayarlamaları

Yan etkilerin yönetilmesi, dozun azaltılması, tedaviye ara verilmesi ya da tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz. Tablo 1 ve Tablo 2).

Kuanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC) ya da yeni primer melanoma advers reaksiyonları için doz modifikasyonları önerilmez (daha ayrıntılı bilgi için bkz. dabrafenib KÜB'ü).

Tablo 1: Doz düzeyinin azaltılması

Doz Seviyesi	Trametinib Dozu Dabrafenib ile kombinasyon	Dabrafenib Dozu* Sadece trametinib ile kombine kullanıldığında
Başlangıç dozu	Günde bir kez 2 mg	Günde iki kez 150 mg
İlk doz azaltımı	Günde bir kez 1.5 mg	Günde iki kez 100 mg
İkinci doz azaltımı	Günde bir kez 1 mg	Günde iki kez 75 mg
Üçüncü doz azaltımı (Sadece kombinasyon)	Günde bir kez 1 mg	Günde iki kez 50 mg

Trametinib dozunun dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında günde bir kez 1 mg'ın altına düşürülmemesi önerilmektedir. Dabrafenib dozunun, Trametinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında, günde iki kez 50 mg'ın altına düşürülmemesi önerilmektedir.

*Dabrafenib monoterapisi ile tedavinin dozlama talimatları için lütfen dabrafenib KÜB, Pozoloji ve uygulama şekli bölümüne bakınız.

Tablo 2: Doz değişikliği programı

Derece (CTC-AE)*	Trametinib için önerilen doz değişikliği Dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanılır
Derece 1 veya Derece 2 (tolere edilebilir)	Tedaviye devam edin ve klinik olarak gerektiği şekilde izleyin.
Derece 2 (tolere edilemez) veya Derece 3	Toksisite Derece 0 - 1 olana dek tedaviye ara verin ve tedaviye yeniden başlarken, dozu bir kademe düşürün.
Derece 4	Tedaviyi kalıcı olarak durdurun ya da Derece 0 - 1 'e kadar tedaviye ara verin ve tedaviye yeniden başlarken, dozu bir kademe düşürün.

* Yan Etkiler için Ortak Terminoloji Kriterleri v4.0 (CTC-AE) tarafından sınıflandırılan klinik yan etkilerin şiddeti

Bir kişideki yan etkiler etkili bir şekilde kontrol altına alındığında, dozun azaltılması ile aynı doz uygulaması takip edilerek dozun tekrar artırılması göz önünde bulundurulmalıdır. Trametinib dozu günde bir kere 2 mg'ı aşmamalıdır.

Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında tedaviyle ilgili toksisite oluşursa, her iki tedavide de aynı anda doz azaltılmalı, tedaviye ara verilmeli ya da tedavi kesilmelidir. İki tedaviden sadece birinde doz modifikasyonların gerekli olduğu istisnai durumlar şu durumlar için aşağıda detaylı tarif edilmektedir: ateş, üveit, RAS mutasyonu pozitif kutanöz olmayan maligniteler ve QT uzaması (temelde dabrafenib ile ilişkili), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) azalması, retinal ven tıkanması (RVO), retinal pigment epitelyum dekolmanı (RPED) ve interstisyel akciğer hastalığı (ILD)/pnömoni (temelde trametinib ile ilişkili).

Belirli advers reaksiyonlarda doz modifikasyonu için istisnai durumlar (iki tedaviden sadece birinde dozun azaltıldığı durumlar)

Ateş

Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında hastanın ateşi $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ise dabrafenib doz modifikasyonları için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.2). Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında trametinib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Üveit

Etkili lokal tedaviler oküler enflamasyonu kontrol edebildiği sürece üveit için herhangi bir doz modifikasyonu gerekmez. Eğer üveit lokal oküler tedaviye yanıt vermezse, oküler enflamasyon iyileşene kadar dabrafenib durdurulmalıdır ve ardından bir doz düzeyi azaltılarak dabrafenib yeniden başlatılmalıdır. Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında trametinib için doz modifikasyonu gerekli değildir (bkz. bölüm 4.4).

RAS mutasyonu pozitif kutanöz dışı maligniteler

RAS mutasyonu pozitif kutanöz dışı maligniteleri olan hastalarda dabrafenib tedavisine devam etmenin faydaları ve riskleri göz önünde bulundurulur. Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında trametinib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

QT uzaması

Eğer tedavi sırasında QTc değeri 500 milisaniyeyi aşarsa dabrafenib doz modifikasyonları için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.2). Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında trametinib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma/Sol ventrikül disfonksiyonu

Başlangıca kıyasla LVEF'te asemptomatik $> \%10$ 'luk bir mutlak azalma görülen ve ejeksiyon fraksiyonu, kurum tarafından belirlenen normalin alt sınırının (LLN) altında olduğu hastalarda trametinib tedavisine ara verilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında dabrafenib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında, dabrafenib tedavisine aynı dozda devam edilebilir. LVEF'in iyileşmesi halinde trametinib tedavisi yeniden başlatılabilir fakat doz, dikkatli izlem ile bir kademe azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Derece 3 ya da 4 sol ventrikül kardiyak disfonksiyonu görülmesi durumunda yada LVEF'in iyileşmediği durumlarda, trametinib tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Retinal ven oklüzyonu ve Retinal pigment epiteli dekolmanı (RPED)

Hastalar trametinib tedavisi sırasında herhangi bir zamanda azalmış merkezi görme, bulanık görme veya görme kaybı gibi yeni görme bozuklukları bildirirse acil bir oftalmolojik değerlendirme önerilmektedir. RVO tanılı hastalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulansın, trametinib tedavisi bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir. Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında trametinib için doz modifikasyonu gerekli değildir. RPED tanısı konulursa trametinib için aşağıdaki Tablo 3'te sunulan doz modifikasyonu programı takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 3: RPED için trametinibe ilişkin doz değişikliği önerileri

Derece 1 RPED	Düzelene kadar ayda bir retinal değerlendirme ile tedavi sürdürülür. RPED kötüleşirse aşağıdaki talimatlar izlenir ve trametinib 3 haftaya kadar kesilir.
Derece 2-3 RPED	Trametinib 3 haftaya kadar kesilir.
3 haftada için Derece 0-1'e iyileşen Derece 2-3 RPED	Trametinib daha düşük bir dozda (0.5 mg azaltılmış) yeniden başlatılır veya günlük 1 mg trametinib kullanan hastalarda bırakılır.
3 hafta içinde en azından Derece 1'e iyileşmeyen Derece 2-3 RPED	Trametinib kalıcı olarak bırakılır.

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömonit

Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltratı da içeren bulguları olan hastalar dahil ILD veya pnömonit şüphesi olan hastalarda, trametinib klinik tetkikleri beklerken kesilir. Tedaviyle ilişkili ILD veya pnömonit tanısı almış hastalarda trametinib kalıcı olarak bırakılır. ILD veya pnömoni olgularında trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında dabrafenib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Uygulama şekli

Her iki tıbbi ürün de bir bardak su ile oral yoldan alınmalıdır. Trametinib tabletleri ve dabrafenib kapsülleri çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir. Her iki tıbbi ürün de yiyeceklerle birlikte alınmamalı ve yemeklerden en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır.

Trametinib dozunun her gün yakın saatlerde alınması önerilir. Trametinib ve dabrafenib kombinasyon halinde alındığında, trametinibin günlük tek dozu her gün aynı saatte, dabrafenibin ya sabah dozuyla ya da akşam dozuyla birlikte alınmalıdır.

Bir hasta trametinib aldıktan sonra kusarsa, hasta dozu yeniden almamalı ve bir sonraki planlı dozunu almalıdır.

Trametinib ile kombinasyon halinde verildiğindeki uygulama yöntemine dair bilgi için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

Hafif ya da orta şiddetle böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği görülen hastalarda trametinib tedavisi ile ilgili veri bulunmamaktadır; dolayısıyla, başlangıç dozunun ayarlanmasının gerekli olup olmadığı

belirlenmemektedir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında, dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz bölüm 5.2). Orta ya da şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği görülen hastalarda klinik veri bulunmamaktadır; başlangıç dozunun ayarlanmasının gerekli olup olmadığı belirlenmemektedir. Orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında, dikkatle kullanılmalıdır.

Geriatrik popülasyon

65 yaş üstü hastalarda başlangıçta doz ayarlaması gerekli değildir.

65 yaş üstü hastalarda, daha sık doz ayarlamaları (bkz. yukarıda belirtilen Tablo 1 ve Tablo 2) gerekebilir (bkz. bölüm 4.8).

Beyaz-İrk olmayan hastalar

Trametinib'in güvenliliği ve etkinliği beyaz-ırk olmayan hastalarda kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon

Trametinib'in güvenliliği ve etkinliği, çocuklar ve adolesanlarda (18 yaş altı) kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir. Yavru hayvanlardaki çalışmalar, trametinibin erişkin hayvanlarda gözlenmemiş olan advers etkilerini göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde verildiğinde tedavi başlatılmadan önce dabrafenib KÜB'üne başvurulmalıdır. Dabrafenib tedavisi ile ilgili uyarı ve önlemler hakkında ek bilgi için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

BRAF V600 testi:

Trametinib'in güvenliliği ve etkinliği, melanoması BRAF V600 mutasyonu bakımından negatif test sonucu veren hastalarda değerlendirilmemiştir.

Bir BRAF inhibitörü ile tedavi sırasında progrese olan hastalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib:

Önceki BRAF inhibitörü tedavisinde progrese olan, trametinib+dabrafenib kombinasyonu kullanmakta olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Veriler, bu kombinasyonun etkinliğinin bu hastalarda daha düşük olacağını göstermektedir (bkz. bölüm 5.1). Dolayısıyla, önceden BRAF inhibitörü tedavisi görmüş olan bu popülasyonda söz konusu kombinasyon ile tedaviye başlanmadan önce diğer tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bir BRAF inhibitör tedavisi sırasında progresyon sonrasında tedavilerin ardışık kullanımı belirlenmemiştir.

Beyin metastazları olan hastalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib:
Beyne metastaz yapmış BRAF V600 mutasyonu pozitif melanoma hastalarında trametinib+dabrafenib kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Yeni maligniteler:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib uygulandığında kutanöz ve kutanöz dışı yeni maligniteler görülebilir.

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC):

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile tedavi edilen hastalarda cuSCC (keratoakantom) bildirilmiştir. cuSCC olguları eksizyon ile tedavi edilebilir ve tedavi modifikasyonu gerektirmez. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.4).

Yeni primer melanoma:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile tedavi gören hastalarda yeni primer melanoma bildirilmiştir. Yeni primer melanoma olguları eksizyon ile tedavi edilebilir ve tedavi modifikasyonu gerektirmez. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.4).

Kutanöz dışı malignite:

Etki mekanizmasına dayalı olarak, dabrafenib, RAS mutasyonları mevcudiyetinde kutanöz dışı maligniteler riskini artırabilir. Trametinibin dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığı durumlarda lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.4). Dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanımda RAS mutasyonu pozitif maligniteler için trametinib dozunda herhangi bir modifikasyon gerekmez.

Hemoraji:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib kullanan hastalarda majör hemorajik olaylar ve ölümler sonuçlar hemorajik olaylar dahil hemorajik olaylar meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Kanama olaylarının büyük kısmı hafif olmuştur.

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib için ölümcül intrakraniyal hemorajiler MEK115306 çalışmasında hastaların %1'inde (3/209), MEK116513 çalışmasında hastaların <%1'inde (3/350) gözlenmiştir. Bu klinik çalışmalarda hemorajik olayların ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre trametinib+dabrafenib kombinasyonu için her iki çalışmada da 94 gün olmuştur. Stabil olmayan ve/veya semptomatik beyin metastazları olan ya da düşük trombosit sayısına (< 75,000) sahip hastalarda bu olayların potansiyeli tespit edilmemiştir. Antitrombosit ya da antikoagülan tedavinin eşzamanlı kullanımı ile hemoraji riski artabilir. Hemoraji ortaya çıkarsa hasta, klinik durumun gerektirdiği şekilde tedavi edilmelidir.

LVEF azalması/Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında trametinibin LVEF'i düşürdüğü bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve LVEF azalmasının ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 2 ile 5 ay arasında olmuştur.

Sol ventrikül fonksiyonunda bozukluk olan hastalarda trametinib dikkatli kullanılmalıdır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, New York Kalp Derneği Sınıf II, III, ya da IV kalp yetmezliği, son altı ayda akut koroner sendromu, klinik olarak anlamlı kontrolsüz aritmileri ve kontrol altında olmayan hipertansiyonu olan hastalar klinik çalışmaların dışında tutulmuştur; dolayısıyla bu popülasyondaki güvenlilik bilinmemektedir. Trametinib ile tedaviye başlanmadan önce, tedavi başladıktan bir ay sonra ve daha sonra tedavi süresince 3 aylık

aralıklarla tüm hastalarda LVEF değerlendirilmelidir (doz modifikasyonu için bkz. bölüm 4.2).

Ateş:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile yürütülen klinik çalışmalarda ateş bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Ateşin insidansı ve şiddeti kombinasyon tedavisi ile artmaktadır (bkz. dabrafenib KÜB'ü bölüm 4.4). Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib alan hastalarda ateşe şiddetli titremeler, dehidratasyon ve bazı durumlarda akut böbrek yetmezliğine gidebilen hipotansiyon eşlik edebilir.

Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hastanın ateşi $>38.5^{\circ}\text{C}$ ise dabrafenib doz modifikasyonları için lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.2). Dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında trametinib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Hipertansiyon:

Önceden hipertansiyonu olan ya da olmayan hastalarda, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan trametinib ile bağlantılı olarak kan basıncında yükselmeler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Kan basıncı, trametinib ile tedavi başlangıcında ölçülmeli ve tedavi süresince izlenmeli, gerektiğinde hipertansiyon standart tedavi ile kontrol altına alınmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömoni:

MEK115306 ve MEK116513 çalışmalarında dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla $< \%1$ (2/209) ve $\%1$ 'i (4/350) pnömoni ya da ILD geliştirmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltratı da içeren bulguları olan hastalar dahil ILD veya pnömoni şüphesi olan hastalarda, klinik tetkiklerin sonuçları gelene kadar trametinibe ara verilir. Tedaviyle ilişkili ILD veya pnömoni tanısı almış hastalarda trametinib bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2). Trametinib eğer dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanılıyorsa, dabrafenib ile tedaviye aynı dozda devam edilmelidir.

Görüş bozuklukları:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan trametinib ile ilişkili olarak RPED ve RVO dahil görüş ile ilgili bozukluklar görülebilir. Trametinib ile klinik çalışmalarda bulanık görme, görme keskinliğinde azalma gibi semptomlar ve görüşle ilgili diğer fenomenler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, dabrafenib ile kombine trametinib ile tedavi edilen hastalarda üveit ve iridosiklit de bildirilmiştir.

RVO öyküsü olan hastalarda trametinib önerilmemektedir. Kontrol altına alınmamış glokom ya da göz hipertansiyonu, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, kontrol altına alınmamış diyabet veya hiperviskozite ya da hiperkoagülabilitate sendromları gibi RVO'ya predispozan faktörleri olan hastalarda trametinibin güvenliliği tespit edilmemiştir.

Eğer hastalar trametinib tedavisi sırasında herhangi bir zamanda azalmış santral görüş, bulanık görüş ya da görüş azalması gibi yeni görsel bozukluklar bildirirse, vakit geçirmeden bir oftalmolojik muayene yapılması önerilir. RPED tanılanırsa Tablo 3'teki doz modifikasyon planı takip edilir (bkz. bölüm 4.2); üveit tanılanırsa lütfen dabrafenib KÜB'ü bölüm 4.4'e başvurunuz. RVO teşhis edilen hastalarda trametinib ile tedavi bir daha başlanmamak üzere

bırakılmalıdır. RVO ya da RPED tanısından sonra, trametinib ile kombinasyon halinde alınan dabrafenib için herhangi bir doz modifikasyonu gerekli değildir. Üveit tanısından sonra, dabrafenib ile kombinasyon halinde alınan trametinib için herhangi bir doz modifikasyonu gerekli değildir.

Döküntü:

MEK115306 ve MEK116513 trametinib+dabrafenib kombinasyon çalışmalarında hastaların yaklaşık %25'inde gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Olguların büyük çoğunluğu derece 1 ya da 2 olup dozlara ara verilmesini ya da dozun azaltılmasını gerektirmemiştir.

Rabdomiyoliz:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bazı durumlarda, hastalar trametinib kullanmaya devam edebilmiştir. Daha şiddetli vakalarda hastaneye yatırılma, trametinib tedavisinin kesilmesi veya kalıcı olarak bırakılması gerekmiştir. Rabdomiyoliz belirti veya semptomları, endike olduğu şekilde uygun klinik değerlendirme ve tedavi gerektirmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Klinik çalışmalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği tanımlanmıştır. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.4).

Pankreatit:

Klinik çalışmalarda dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile tedavi edilen hastalarda pankreatit bildirilmiştir. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz (bölüm 4.4).

QT uzaması:

Eğer tedavi sırasında QTc 500 milisaniyeyi aşarsa lütfen dabrafenib KÜB'ü bölüm 4.4'e başvurunuz.

Hepatik olaylar:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile yürütülen klinik çalışmalarda hepatik advers olaylar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib tedavisi gören hastalarda karaciğer fonksiyonunun, trametinib ile tedaviye başladıktan sonra 6 ay süreyle her dört haftada bir izlenmesi önerilir.

Karaciğer bozukluğu:

Metabolizma ve biliyer atılım trametinib eliminasyonunun başlıca yolları olduğundan, trametinib orta şiddette ila şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Derin ven trombozu (DVT)/Pulmoner embolizm (PE):

Trametinib dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında derin ven trombozu veya pulmoner embolizm meydana gelebilir. Hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı veya kol ya da bacakta şişme gibi pulmoner embolizm ve derin ven trombozu semptomları gelişirse hasta derhal tıbbi yardım almalıdır.

Yaşamı tehdit edici pulmoner embolizm durumunda trametinib ve dabrafenib bir daha başlanmamak üzere kesilir.

MEKİNİST, her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir olumsuz etki beklenmez.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin trametinib üzerindeki etkileri:

Trametinib, ağırlıklı olarak hidrolitik enzimler (örn. karboksil-esterazlar) aracılı deasetilasyon yoluyla metabolize olduğundan, farmakokinetiğinin metabolik etkileşimler yoluyla diğer ajanlardan etkilenmesi olası değildir (bkz. bölüm 5.2). Bu hidrolitik enzimler aracılığıyla ilaç-ilaç etkileşimleri ekarte edilememektedir ve trametinibe maruziyeti etkileyebilir.

Trametinib, dışa akış taşıyıcısı P-gp'nin in vitro substratıdır. Hepatik P-gp'nin güçlü inhibisyonunun daha yüksek trametinib düzeylerine yola açabileceği olasılığı dışlanmadığından, trametinib, P-gp'nin güçlü inhibitörleri olan tıbbi ürünler (e.g. verapamil, siklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol) ile bir arada uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Trametinib 'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

In vitro ve *in vivo* veriler temelinde, trametinibin CYP enzimleri veya taşıyıcıları ile etkileşim aracılığıyla diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemesi olası değildir (bkz. bölüm 5.2). Trametinib bağırsakta BCRP substratlarının geçici inhibisyonu (örn. pitavastatin) ile sonuçlanabilir ki bu durum bu ajanların ve trametinib dozlarının aşamalı olarak uygulanması (2 saatlik arayla) ile azaltılabilir.

Dabrafenib ile kombinasyon:

Trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında, etkileşimler için dabrafenib KÜB'ü bölüm 4.4 ve 4.5'e başvurunuz.

Yiyeceklerin trametinib üzerindeki etkisi:

Hastalar trametinib'i, yiyeceklerin trametinib emilimi üzerindeki etkisinden dolayı yemeklerden en az bir saat önce ya da iki saat sonra dabrafenib ile kombinasyon halinde almalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Kadınlarda kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi sırasında ve trametinib tedavisinin kesilmesinden sonra 4 ay boyunca etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.

MEKİNİST'in hormonal kontraseptiflerin etkinliği üzerine etkisi bilinmemektedir. Hamileliğin önlenmesi için hormonal kontraseptif kullanan kadınların, tedavi sırasında ve MEKİNİST tedavisinin kesilmesinden sonra 4 ay boyunca ek yada alternatif bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmektedir.

Dabrafenib ile kullanım, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir ve dolayısıyla trametinib, dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında bariyer yöntemleri gibi alternatif bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Daha fazla bilgi için dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda, trametinib ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). Trametinib, gebe kadınlarda ya da emziren annelerde uygulanmamalıdır.

Trametinib, gebelik döneminde kullanıldığında veya hasta trametinib tedavisi sırasında gebe kaldığında, hasta fetus için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Trametinib'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok tıbbi ürün anne sütüne geçtiğinden, emzirilen bebekte oluşabilecek risk göz ardı edilemez. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesine ya da trametinib tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Monoterapi olarak ya da dabrafenib ile kombinasyon halinde Trametinib için insanlarda herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlarda, herhangi bir fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir fakat dişi üreme organlarında yan etkiler görülmüştür (bkz. bölüm 5.3). Trametinib, insanlarda fertiliteyi bozabilir.

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib uygulanan erkekler: Dabrafenib uygulanan hayvanlarda spermatogenez üzerinde etkiler gözlemlenmiştir. Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib uygulanan erkek hastalar, irreversibl olabilen potansiyel olarak spermatogenezde bozulma riski konusunda bilgilendirilmelidir. Daha fazla bilgi için dabrafenib Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Trametinib–araç ya da makine kullanımı üzerinde çok düşük~~ten~~ etkiye sahiptir. Hastanın muhakeme, motor ve kognitif beceriler gerektiren işleri yerine getirme yeteneği değerlendirilirken, hastanın klinik durumu ve yan etki profili de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar, bu aktiviteleri etkileyebilecek yorgunluk, sersemlik ya da göz problemleri potansiyeli konusunda bilgilendirilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Dabrafenib ile kombinasyon halindeki trametinibin güvenliliği iki Faz III çalışmada değerlendirilmiştir: MEK115306 ve MEK116513. Bu çalışmalarda dabrafenib ile kombinasyon halindeki trametinibin güvenlilik analizi, trametinib (Günde bir kez 2 mg) ve dabrafenib (Günde 2 kez 150 mg) kombinasyon tedavisi alan, BRAF V600 mutasyon pozitif, rezekte edilemeyen veya metastatik melanoma hastası sırasıyla 209 ve 350 gönüllüyle gerçekleştirilmiştir (bkz. bölüm 5.1 kombinasyon tedavisi). Trametinib ve dabrafenib kombinasyon tedavisinin ek yaygın advers reaksiyonları (\geq %20) ateş, yorgunluk, bulantı, baş ağrısı, üşüme, ishal, döküntü, eklem ağrısı, hipertansiyon, kusma ve öksürüğü içermektedir.

Yan etkilerin tablo halinde özeti

Aşağıda, yan etkiler MedDRA vücut sistem organ sınıflandırmasına göre liste halinde sunulmaktadır. Sıklık sınıflandırılması için aşağıdaki sınıflandırma ölçeği kullanılmıştır:

Sıklık tanımlaması: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kategoriler, klinik çalışma verilerindeki mutlak sıklıklara göre atanmıştır. Her bir sıklık grubu içerisinde advers reaksiyonlar azalan ciddilik sırasında göre sunulmaktadır.

Randomize faz III kombinasyon çalışmaları MEK115306 (n = 209) ve MEK116513^a'da (n = 350) görülen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, nazofarenjit

Yaygın: Selülit, folikülit, paronişya, püstüler döküntü

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)

Yaygın: Kutanöz skuamöz hücreli karsinom^b, papillom^c, seboreik keratoz, akrokordon (şişiller)

Yaygın olmayan: Yeni primer melanoma

Kan ve lenf sistem hastalıkları

Çok yaygın: Nötropeni

Yaygın: Anemi, trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: İlaç aşırı duyarlılığı

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Azalmış iştah

Yaygın: Dehidratasyon, hiperglisemi, hiponatremi, hipofosfatemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, görme bozukluğu

Yaygın olmayan: Koryoretinopati, üveit, retina dekolmanı, periorbital ödem

Kalp hastalıkları

Yaygın: Azalmış ejeksiyon fraksiyonu

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon, hemoraji^d

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Lenf ödemi^a

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Karın ağrısı, kabızlık, ishal, bulantı, kusma

Yaygın: Ağız kuruluğu, stomatit

Yaygın olmayan: Pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok yaygın: Artmış alanin aminotransferaz, artmış aspartat aminotransferaz

Yaygın: Artmış kan alkalın fosfataz, artmış gama-glutamiltransferaz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Cilt kuruluğu, kaşıntı, döküntü, dermatit akneiform

Yaygın: Eritem, gece terlemeleri, hiperkeratoz, saç dökülmesi, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, deri lezyonu, hiperhidroz, panikülit, deri çatlakları, aktinik keratoz

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ağrısı, kas ağrısı, uzuvlarda ağrı

Yaygın: Kas spazmları³, artmış kan kreatin fosfokinaz

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği³, nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, üşüme, asteni, periferik ödem, ateş

Yaygın: Mukoza enflamasyonu, grip benzeri hastalık, yüz ödemi

^a MEK116513'teki güvenilirlik profili, aşağıdaki istisnalar haricinde MEK115306'daki ile benzerdir: 1) şu advers reaksiyonların sıklığı MEK115306 ile karşılaştırıldığında daha yüksektir: Kas spazmı (Çok yaygın); Böbrek yetmezliği ve Lenf ödemi (Yaygın); Akut böbrek yetmezliği (Yaygın olmayan); 2) şu advers olaylar MEK116513'te görülmüş, MEK115306'da görülmemiştir: kalp yetmezliği, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, interstisyel akciğer hastalığı, rabdomiyoliz (Yaygın olmayan).

^b cu SCC: deri SCC'si, in situ SCC (Bowen hastalığı) ve keratoakantom

^c Papilom, deri papilomu

^d İntrakraniyal kanama ve ölümle sonuçlanan kanama dahil çeşitli bölgelerden kanama

Seçilen yan etkilerin açıklaması

Yeni maligniteler:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib uygulandığında kutanöz ve kutanöz dışı yeni maligniteler görülebilir.

Hemoraji:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib kullanan hastalarda majör hemorajik olaylar ve ölümle sonuçlan hemorajik olaylar dahil hemorajik olaylar meydana gelmiştir (bkz. bölüm 4.8). Kanama olaylarının büyük kısmı hafif olmuştur.

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib için ölümcül intrakraniyal hemorajiler MEK115306 çalışmasında hastaların %1'inde (3/209), MEK116513 çalışmasında hastaların <%1'inde (3/350) gözlenmiştir. Bu klinik çalışmalarda hemorajik olayların ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre trametinib+dabrafenib kombinasyonu için her iki çalışmada da 94 gün olmuştur. Stabil olmayan ve/veya semptomatik beyin metastazları olan ya da düşük trombosit sayısına (< 75,000) sahip hastalarda bu olayların potansiyeli tespit edilmemiştir.

Antitrombosit ya da antikoagulan tedavinin eşzamanlı kullanımı ile hemoraji riski artabilir. Hemoraji ortaya çıkarsa hasta, klinik durumun gerektirdiği şekilde tedavi edilmelidir.

LVEF azalması/Sol ventrikül disfonksiyonu:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında LVEF’de azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, sol ventrikül disfonksiyonu ve LVEF’nin ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 2 ila 5 ay arasında olmuştur. İki faz III klinik çalışmada, dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile tedavi edilen hastaların %6 ila %8’inde LVEF azalması bildirilmiş olup olguların çoğu asemptomatik ve geri dönüşlü olmuştur. LVEF değeri, standart normalin alt sınırından düşük olan hastalar trametinib ile klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Trametinib, sol ventrikül fonksiyonunu bozabilecek durumları olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Pireksi:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile yapılan klinik çalışmalarda pireksi bildirilmiştir; bununla birlikte, pireksinin insidansı ve şiddeti kombinasyon tedavisi ile artmıştır (bkz. bölüm 4.8).

Hepatik olaylar:

Trametinib ile yürütülen klinik çalışmalarda hepatik yan etkiler bildirilmiştir. ALT ve AST artışı en yaygın hepatik yan etkiler olup, çoğunluğu derece 1 veya 2’dir. Trametinib tedavisi için bu karaciğer olaylarından %90’ından fazlası tedavinin ilk 6 ayı içinde meydana gelmiştir. Hepatik olaylar, klinik çalışmalarda her dört haftada bir izlem ile tespit edilmiştir. Trametinib ile tedavi edilen hastaların 6 ay boyunca her dört haftada bir karaciğer fonksiyonu izlemi yaptırması önerilmektedir. Sonrasında karaciğer izlemi klinik olarak endike olduğu şekilde sürdürülebilir (bkz. bölüm 4.4).

Hipertansiyon:

Önceden hipertansiyonu olan ya da olmayan hastalarda, dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan trametinib ile bağlantılı olarak kan basıncında yükselmeler bildirilmiştir. Kan basıncı, trametinib ile tedavi başlangıcında ölçülmeli ve tedavi süresince izlenmeli, gerektiğinde hipertansiyon standart tedavi ile kontrol altına alınmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömoni:

Dabrafenib ile tedavi edilen hastalarda ILD veya pnömoni gelişebilir. Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltratı da içeren bulguları olan hastalar dahil ILD veya pnömonit şüphesi olan hastalarda klinik tetkiklerin sonuçları gelene kadar trametinibe ara verilir. Tedaviyle ilişkili ILD veya pnömoni tanısı almış hastalarda trametinib bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Görme bozukluğu:

Trametinib tedavisinde, koryoretinopati ya da Retinal pigment epiteli dekolmanı (RPED) ve Retinal Ven Oklüzyonu (RVO) dahil görme bozukluğu ile ilişkili olaylar gözlenmiştir. Trametinib ile yapılan klinik çalışmalarda bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve diğer görme bozuklukları gibi semptomlar bildirilmiştir. (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Döküntü:

Döküntü, MEK115306 ve MEK116513 trametinib+dabrafenib kombinasyon çalışmalarında hastaların yaklaşık %25’inde gözlenmiştir. Olguların büyük çoğunluğu derece 1 ya da 2 olup dozlara ara verilmesini ya da dozun azaltılmasını gerektirmemiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Rabdomiyoliz:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Rabdomiyoliz belirti veya semptomları, endike olduğu şekilde uygun klinik değerlendirme ve tedavi gerektirmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pankreatit:

Trametinib ile kombinasyon halindeki dabrafenib ile pankreatit bildirilmiştir. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Böbrek bozukluğu:

Trametinib ile kombinasyon halinde dabrafenib ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Lütfen dabrafenib KÜB'üne başvurunuz.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif veya orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Trametinib şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Hafif şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Trametinib orta veya şiddetli hepatik yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Yaşlı popülasyon

Rezektabl olmayan ya da metastatik melanomalı hastalarda trametinib ile yapılan faz III çalışmada (n = 211), 49 hasta (%23) ≥ 65 yaşında, 9 hasta (%4) ≥ 75 yaşındadır. Yan etkiler (AE) ve ciddi yan etkiler (SAE) görülen hastaların oranı, < 65 yaş ve ≥ 65 yaşındaki hastalarda benzer olmuştur. ≥ 65 yaşındaki hastaların çalışma ilacının kesilmesine, dozun azaltılmasına ve tedaviye ara verilmesine yol açan yan etkiler yaşama olasılığı, < 65 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur.

Rezekte edilemeyen ya da metastatik melanom hastalarında dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib ile yürütülen MEK115306 (n = 209) ve MEK116513 (n = 350) faz III çalışmalarında 56 hasta (%27) ve 77 hasta (%22) sırasıyla > 65 yaşındadır; 11 hasta (%5) ve 21 hasta (%6) ise > 75 yaşındadır. AE yaşayan hastaların oranı, < 65 yaş ve > 65 yaşındaki hastalarda benzer olmuştur. > 65 yaşındaki hastaların tıbbi ürünün bir daha başlanmamak üzere kesilmesine, dozun azaltılmasına ve dozlara ara verilmesine yol açan advers olaylar yaşama olasılığı, < 65 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Trametinib ile yapılan klinik çalışmalarda bir kazara doz aşımı vakası bildirilmiştir; 4 mg'lık tek bir doz. Bu trametinib doz aşımı olayından sonra herhangi bir AE bildirilmemiştir.

Trametinib+dabrafenib kombinasyonu ile yürütülen klinik çalışmalarda 11 hasta trametinib doz aşımı bildirmiştir (4 mg); herhangi bir SAE bildirilmemiştir. Doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, gerekli izlem de yapılarak hastaya destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörü,
ATC kodu: L01XE25

Etki mekanizması:

Trametinib mitojen-tarafından aktive edilen ekstrasellüler sinyalle regüle edilen kinaz 1 (MEK1) ve MEK2 aktivasyonunun ve kinaz aktivitesinin reversibl, oldukça seçici, allosterik inhibitörüdür. MEK proteinleri, ekstrasellüler sinyalle-ilişkili kinaz (ERK) yolağının bileşenleridir. Melanoma ve diğer kanserlerde, bu yolak genellikle MEK'i aktive eden BRAF'ın mutasyona uğramış formları tarafından aktive edilmektedir. Trametinib, BRAF tarafından MEK aktivasyonunu ve MEK kinaz aktivitesini inhibe. Trametinib, BRAF V600 mutant melanoma hücre dizilerinin büyümesini inhibe eder ve BRAF V600 mutant melanoma hayvan modellerinde anti-tümör etkisi gösterir.

Dabrafenib ile kombinasyon:

Dabrafenib, RAF kinazlarının bir inhibitörüdür. BRAF'ın onkojenik mutasyonları, RAS/RAF/MEK/ERK yolağının yapısal aktivasyonuna yol açar. Bu şekilde, trametinib ve dabrafenib bu yolda MEK ve RAF olmak üzere iki kinazı inhibe eder ve dolayısıyla kombinasyon, yolda eşzamanlı inhibisyon sağlar. Trametinibin dabrafenib ile kombinasyonu, *in vitro* koşullarda BRAF V600 mutasyonu pozitif melanoma hücre dizilerinde anti-tümör aktivitesi göstermiştir ve *in vivo* koşullarda BRAF V600 mutasyonu pozitif melanoma ksenograftlarında direnç gelişimini geciktirir.

BRAF mutasyon durumunun belirlenmesi:

Trametinib almadan önce, hastaların valide edilmiş bir testle doğrulanmış olan BRAF V600 mutasyonu pozitif tümör durumuna sahip olması gerekmektedir.

Klinik çalışmalarda, BRAF mutasyon tayini kullanarak BRAF V600 mutasyonu için merkezi test, mevcut olan en yeni tümör örneği ile gerçekleştirilmiştir. Primer tümör ya da metastaz bölgesinden alınan tümör, Response Genetics Inc. tarafından geliştirilen valide edilmiş bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tayini ile test edilmiştir. Tayin, özellikle V600E ve V600K mutasyonları arasında ayırım yapmak için tasarlanmıştır. Çalışmaya yalnızca BRAF V600E ya da V600K mutasyonu pozitif tümörleri olan hastalar katılmıştır.

Daha sonra, tüm hasta numuneleri CE uygunluk işareti olan valide edilmiş bioMerieux (bMx) THxID BRAF tayini ile tekrar test edilmiştir. bMx THxID BRAF tayini, FFPE tümör dokusundan ekstrakte edilen DNA üzerinde gerçekleştirilen alele özgü bir PCR'dir. Tayin, BRAF V600E ve V600K mutasyonlarını yüksek hassasiyetle tespit etmek üzere tasarlanmıştır (FFPE tümör dokusundan ekstrakte edilen DNA kullanarak arka planda yabancı tip dizilere karşı %5 V600E ve V600K dizisine kadar). Retrospektif iki yönlü Sanger dizi tespit analizi ile gerçekleştirilen klinik ve klinik dışı çalışmalar, testin aynı zamanda daha az yaygın olan BRAF V600D mutasyonunu ve V600E/K601E mutasyonunu daha düşük hassasiyetle tespit ettiğini göstermiştir. THxID BRAF tayini ile mutasyon için pozitif sonuç veren ve daha sonra

referans yöntemle dizi tespiti gerçekleştirilen klinik dışı ve klinik çalışmalardaki numunelerde (n = 876), tayin özgünlüğü %94 bulunmuştur.

Farmakodinamik etkiler:

Trametinib, BRAF mutant melanoma tümör hücre dizisinde ve melanoma ksenograft modellerinde fosforlanmış ERK düzeylerini baskılar.

BRAF ve NRAS mutasyonu pozitif melanomalı hastalarda, trametinib uygulaması, fosforlanmış ERK'nın inhibisyonu, Ki67'nin inhibisyonu (hücre proliferasyon markeri) ve p27'de artışlar (bir apoptoz markeri) dahil olmak üzere tümör biyomarkerlerinde doza bağlı değişikliklere neden olmuştur. Günde bir kez 2 mg dozunun tekrarlı uygulamasını takiben gözlenen ortalama trametinib konsantrasyonları, 24-saatlik dozlam aralığında klinik öncesi hedef konsantrasyonu geçmekte ve bu şekilde, MEK yolağının sürekli inhibisyonunu sağlamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Klinik çalışmalarda sadece kutanöz melanomu olan hastalarla çalışılmıştır. Oküler veya mukozal melanomu olan hastalarda etkililik değerlendirilmemiştir.

Dabrafenib ile kombinasyon halinde trametinib:

Önceden tedavi görmemiş hastalar

BRAF V600 mutasyonlu rezekte edilemeyen veya metastatik melanomlu yetişkin hastaların tedavisinde dabrafenib (günde iki kez 150 mg) ile kombinasyon halinde trametinib (günde bir kez 2 mg) için önerilen dozun etkililiği ve güvenliliği iki pivot Faz III çalışmada çalışılmıştır.

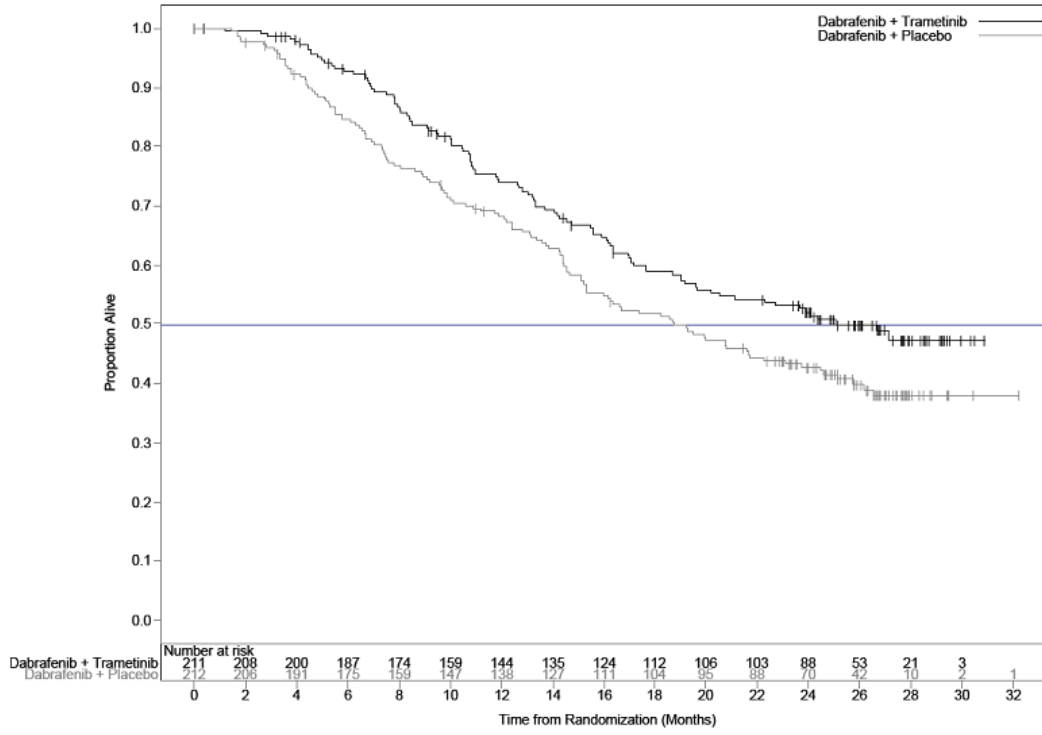
MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 (COMBI-d) rezekte edilemeyen (Aşama IIIC) veya metastatik (Aşama IV) BRAF V600E/K mutasyonu pozitif kutanöz melanomu olan gönüllüler için birinci basamak tedavi olarak trametinib ve dabrafenib kombinasyonunun dabrafenib ve plasebo ile karşılaştırıldığı bir Faz III, randomize, çift kör çalışmadır. Çalışmanın birincil sonlanma noktası araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve kritik ikincil sonlanma noktası Genel Sağkalım (OS) olmuştur. Gönüllüler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi (< normalin üst sınırına (ULN) karşı >normalin üst sınırı) ve BRAF mutasyonuna (V600K'ya karşı V600E) göre sınıflandırılmıştır.

Toplam 423 gönüllü kombinasyon tedavisi (N=211) ya da dabrafenib (N=212) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların çoğu Beyaz (>%99) ve erkek (%53) olup medyan yaş 56'dır (%28'i >65 yaşındadır). Hastaların büyük çoğunluğu Evre IVM1c hastalığa (%67) sahiptir. Çoğu hastada başlangıçta LDH <ULN (%65), ECOG performans durumu 0'dır (%72) ve bir viseral hastalık vardır (%73). Hastaların büyük çoğununda BRAF V600E mutasyonu söz konusudur (%85). Beyin metastazları olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Son OS analizi (12 Ocak 2015), dabrafenib monoterapisi ile karşılaştırıldığında kombinasyon için OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelleme göstermiştir (Şekil 1). Kombinasyon kolu için 1 yıllık (%74) ve 2 yıllık (%51) OS tahminleri, dabrafenib monoterapisi (sırasıyla %68 ve %42) tahminlerinden daha büyük olmuştur.

Şekil 1: Kaplan-Meier Genel Sağkalım Eğrileri (ITT Popülasyonu)



	Dabrafenib + (trametinib (N=211)	Dabrafenib + plasebo (N=212)
Genel sağkalım 12 Ocak 2015		
Olay sayısı (%)	99 (%47)	123 (%58)
Medyan OS (ay)	25.1	18.7
Ayarlanan tehlike oranı (%95 GA)	0.71 (0.55, 0.92)	
Sınıflandırılmış log sıra P değeri	0.011	

PFS birincil sonlanma noktasında ve ORR ikincil sonlanma noktasında istatistiksek olarak anlamlı düzeltilmeler gözlemlenmiştir. Daha uzun bir Yanıt Süresi gözlemlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: MEK115306 (COMBI-d) çalışmasının etkililik sonuçları

Sonlanma noktası	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + (Plasebo (N=212))	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + (Plasebo (N=212))
Veri kesme tarihi	26 Ağustos 2013		12 Ocak 2015	
PFS ^a				
Progresif hastalık veya ölüm, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)	9.3 1(7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)
Tehlike oranı (%95 GA)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)	
P değeri	0.035		<0.001	
ORR ^b (%95 GA)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8,74.8)	53 (46.3, 60.2)
ORR farkı (%95 GA)	15 (5.9, 24.5)		15 ^e (6.0, 24.5)	
P değeri	0.0015		0.0014	
DoR ^c (ay) Medyan (95% GA)	9.2 ^d (7.4, NR)	10.2 ^d (75, NR)	12.9 (9.4,19.5)	10.6 (9.1, 13.8)

a – Progresyonsuz Sağkalım (araştırmacı tarafından değerlendirilen) b - Genel Yanıt Oranı = Tam Yanıt + Kısmi Yanıt c - Yanıt Süresi

d - Bildirim zamanında araştırmacı tarafından değerlendirilen yanıtların çoğu (>%59) halen devam etmektedir e - Yuvarlanmamış ORR bulgusu temelinde hesaplanmış ORR farkı NR = Ulaşılmamıştır

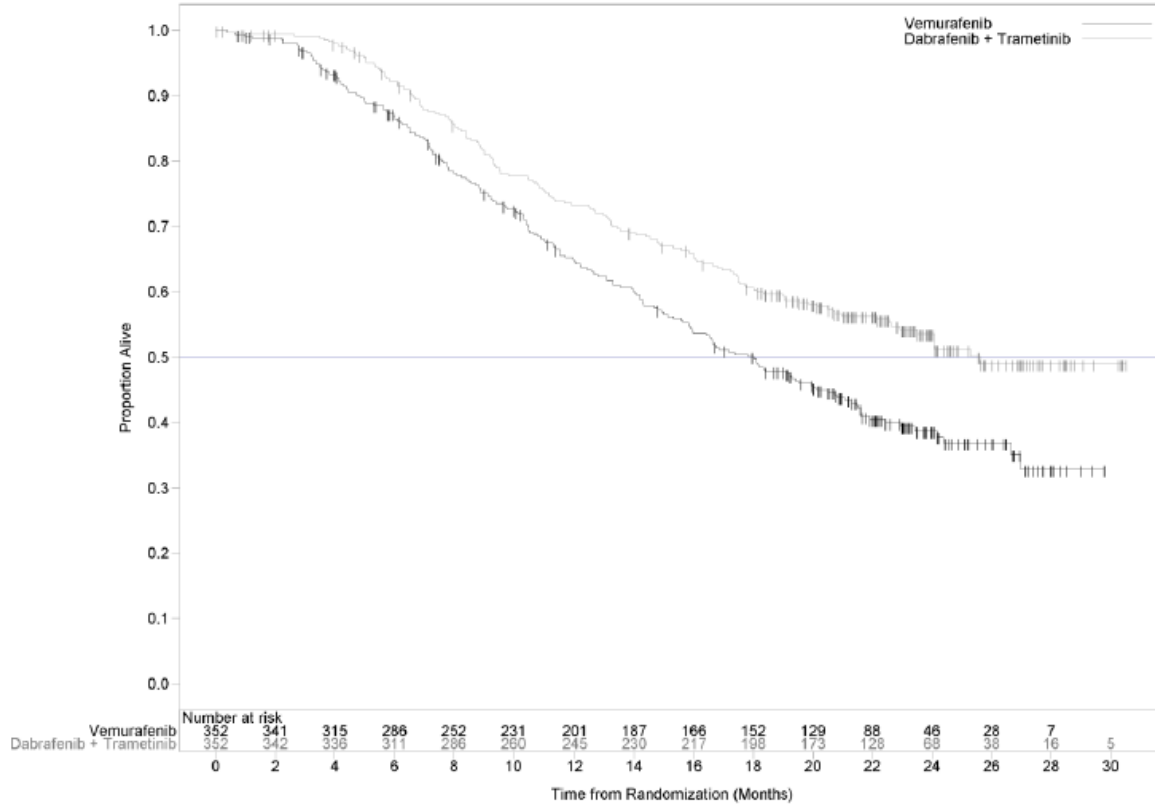
MEK116513 (COMBI-v)

MEK116513 çalışması, BRAF mutasyonu pozitif metastatik melanomda trametinib ve dabrafenib kombinasyon tedavisini vemurafenib monoterapisi ile karşılaştıran 2 kollu, randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmadır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası genel sağkalım olup kritik ikincil sonlanım noktası PFS'dir. Gönüllüler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi (< normalin üst sınırına (ULN) karşı >ULN) ve BRAF mutasyonuna (V600K'ya karşı V600E) göre sınıflandırılmıştır.

Toplam 704 gönüllü kombinasyon ya da vemurafenib almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların çoğu Beyaz (>%96) ve erkek (%55) olup medyan yaş 55'tir (%24'ü >65 yaşındadır). Hastaların büyük çoğunluğu Evre IVM1c hastalığa (%61 genel) sahiptir. Çoğu hastada başlangıçta LDH <ULN (%67), ECOG performans durumu 0'dır (%70) ve bir viseral hastalık vardır (%78). Genel olarak gönüllülerin %54'ünde çalışma başlangıcında < 3 hastalık bölgesi vardır. Hastaların büyük çoğunlunda BRAF V600E mutasyonu söz konusudur (%89). Beyin metastazları olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Güncellenen OS analizi (13 Mart 2015), vemurafenib monoterapi ile karşılaştırıldığında kombinasyon için OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme göstermiştir (Şekil 2). 12 aylık tahmin kombinasyon tedavisi için %72, vemurafenib için %65'tir.

Şekil 2: MEK116513 çalışması için güncel OS analizinin Kaplan-Meier eğrileri



	Dabrafenib + trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
Genel sağkalım 13 Mart 2015		
Olay sayısı (%)	155 (%44)	195 (%55)
Medyan OS (ay)	25.6	18.0
Ayarlanan tehlike oranı (%95 GA)	0.66 (0.53, 0.81)	
Sınıflandırılmış log sıra P değeri	< 0.001	

PFS ve ORR ikincil sonlanma noktalarında istatistiksek olarak anlamlı düzeltilmeler gözlenmiştir. Ayrıca daha uzun bir Yanıt Süresi de gözlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: MEK116513 (COMBI-v) çalışması için etkililik sonuçları

Sonlanma noktası	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
PFS		
Progresif hastalık veya ölüm, n (%)	166 (47)	217(62)
Medyan PFS (ay) (%95 GA)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)
Tehlike oranı (%95 GA)	0.56 (0.46, 0.69)	
P değeri	<0.001	
ORR (%95 GA)	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)
ORR farkı (%95 GA)	13 (5.7, 20.2)	
P değeri	0.0005	
DoR (Ay) Medyan (%95 GA)	13.8 (11.0, NR)	7.5 (7.3, 9.3)

Önceki BRAF inhibitör tedavisi:

Önceki BRAF inhibitör tedavisinde progrese olmuş hastalarda trametinib+dabrafenib kombinasyonu ile sınırlı veri mevcuttur.

BRF113220 çalışması Bölüm B, bir BRAF inhibitör tedavisinde progrese olmuş 26 hastadan oluşan bir grubu içermiştir. Trametinib 2 mg QD ve dabrafenib 150 mg BID kombinasyonu, bir BRAF inhibitörü tedavisinde progrese olan hastalarda sınırlı klinik aktivite göstermiştir (bkz. bölüm 4.4). Araştırmacı tarafından değerlendirilen doğrulanmış yanıt oranı %15 (%95 GA: 4.4, 34.9) ve ortalama PFS 3.6 ay (%95 GA: 1.9, 5.2) bulunmuştur. Bu çalışmanın C Bölümünde dabrafenib monoterapisinden trametinib 2 mg QD+dabrafenib 150 mg BID kombinasyonuna geçiş yapan 45 hastada da benzer sonuçlar görülmüştür. Bu hastalarda 3.6 ay (%95 GA: 2, 4) medyan PFS ile %13'lük (%95 GA: 5.0, 27.0) bir doğrulanmış yanıt oranı gözlenmiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

Trametinib oral yolla emilmekte olup, doruk konsantrasyonlara erişmek için geçen medyan süre dozlamadan sonra 1,5 saattir. Tekli 2 mg tablet dozunun ortalama mutlak biyoyararlanımı, intravenöz (IV) mikrodoza kıyasla %72'dir.

Maruziyette artış (C_{maks} ve EAA), tekrarlı dozları takiben dozla orantısız olmuştur. Günlük 2 mg dozunun uygulanmasını takiben, geometrik ortalama C_{maks} , $EAA_{(0-t)}$ ve doz öncesi konsantrasyon, düşük doruk:en düşük düzey oranı ile (1,8) sırasıyla 22,2 ng/ml, 370 ng*s/mL ve 12,1 ng/ml olmuştur. Bireyler arası değişkenlik düşük olmuştur (< %28).

Trametinib 2 mg günde bir kez dozda 6.0'luk ortalama birikim oranı ile tekrarlanan günlük doz uygulaması ile birikir. Kararlı durum 15. gün itibarıyla elde edilmiştir.

Tek doz trametinib'in yüksek yağ içerikli, yüksek kalorili bir öğünle birlikte uygulanması, açlık koşullarına kıyasla C_{maks} ve EAA parametrelerinde sırasıyla %70 ve %10 düşüşle sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Dağılım:

Trametinib, insan plazma proteinlerine % 97,4 oranında bağlanır. Trametinib'in dağılım hacmi, 5 µg IV mikrodoz uygulamasından sonra belirlendiği şekilde 1200 L'dir.

Biyotransformasyon:

In vitro çalışmalar, trametinib'in daha çok tek başına deasetilasyon ya da mono-oksjenasyon ile ya da glukuronidasyon biyotransformasyon yolları ile kombinasyon halinde metabolize olduğunu göstermiştir. Deasetilasyon, karboksil-esterazlardan (örn. karboksilesteraz 1b/c ve 2) ya da amidazlar gibi hidrolitik enzimlerden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, trametinib tek yada tekrarlı dozunda plazmada dolaşan ana maddedir.

Eliminasyon:

Trametinib, günde bir kez 2 mg dozunda tekrarlı olarak uygulandığında 6,0'lık bir ortalama birikme oranı ile birikim göstermektedir. Ortalama terminal yarı ömür, tek doz uygulamadan sonra 127 saattir (5.3 gün). Kararlı duruma 15. günde erişilmiştir.

Trametinib plazma IV klerensi, 3,21 L/saattir.

Uzun yarı ömründen dolayı, çözelti şeklinde radyo işaretli trametinib 'in tekli oral dozunun uygulanmasını takiben 10 günlük bir toplama periyodundan sonra toplam doz geri kazanımı düşüktür (< %50). Feçesle atılım, [¹⁴C]-trametinib oral dozunun ardından ana eliminasyon yoludur ve bu, atılan radyoaktivitenin > %80'ine karşılık gelirken, idrarla atılım ise atılan radyoaktivitenin < %19'una karşılık gelmiştir. Atılan dozun %0,1'inden azı idrarda ana ilaç olarak geri kazanılmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer Yetmezliği:

Bir popülasyon farmakokinetik analizi, hafif düzeyde yüksek bilirubin ve/veya AST düzeylerinin (Ulusal Kanser Enstitüsü [NCI] sınıflandırmasına göre) trametinib oral klirensini anlamlı ölçüde etkilemediğini göstermektedir. Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir. Metabolizma ve safra yoluyla atılım, trametinib'in primer eliminasyon yolları olduğundan, trametinib, orta ila şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Böbrek Yetmezliği:

Trametinib'in düşük renal atılımı göz önüne alındığında böbrek yetmezliğinin trametinib farmakokinetiğinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olması olası değildir. Trametinib'in farmakokinetiği, trametinib ile yapılan klinik çalışmalarda yer alan ve hafif düzeyde böbrek yetmezliği görülen 223 hastada ve orta düzeyde böbrek yetmezliği görülen 35 hastada bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak karakterize edilmiştir. Hafif ve orta düzeyde böbrek yetmezliği, trametinib maruziyeti üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır (her bir grup için <%6). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2).

Yaşlılar:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, yaşın trametinib farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir klinik etkisi yoktur. > 75 yaş hastalarda güvenilirlik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 4.8).

İrk:

İrkin, trametinib farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için yeterli veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda trametinib'in farmakokinetiğini incelemek için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Cinsiyet/Kilo:

Popülasyon farmakokinetiği analizi temelinde, cinsiyet ve vücut ağırlığının trametinib oral klerensini etkilediği bulunmuştur. Daha ufak kadın gönüllülerin daha ağır erkek gönüllülerden daha yüksek maruziyetlere sahip olacağı öngörülse de, bu farkların klinik ilişkiye sahip olması olası değildir ve dozaj ayarlanması gerekmemektedir.

Tıbbi ürün etkileşimleri

Trametinibin İlaç Metabolize Edici Enzimler ve Taşıyıcılar üzerindeki Etkileri: *In vitro* ve *in vivo* veriler, trametinibin diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme olasılığının bulunmadığını göstermektedir. *In vitro* çalışmalara göre, trametinib, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerinin inhibitörü değildir. Trametinib'in, *in vitro* koşullarda CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 inhibitörü, CYP3A4 indükleyicisi ve OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp ve BCRP taşıyıcılarının inhibitörü olduğu bulunmuştur. Diğer yandan, inhibisyon veya indüksiyon değerlerinin *in vitro* potensine oranla düşük klinik sistemik maruziyet ve düşük doza dayanılarak, trametinibin *in vivo* koşullarda bu enzimlerin ya da taşıyıcıların inhibitörü ya da indükleyicisi olduğunu düşünülmemektedir ancak bağırsakta BCRP substratlarının geçici inhibisyonu olabilir (bkz. bölüm 4.5).

Diğer ilaçların trametinib üzerindeki etkisi: *In vivo* ve *in vitro* veriler trametinibin farmakokinetiğinin diğer tıbbi ürünlerden etkilenmesinin olası olmadığını düşündürmektedir. Trametinib, CYP enzimlerinin substratı ya da BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, ve MATE1'in taşıyıcısı değildir. Trametinib, *in vitro* ortamda dışa akış taşıyıcısı P-gp ve BSEP'nin substratıdır. Trametinib maruziyetinin BSEP inhibisyonundan etkilenmesi olası değilken hepatik P-gp'nin kuvvetli inhibisyonu ile birlikte trametinib düzeylerinde artış olasılık dışı bırakılmamaktadır dabrafenib ile (bkz. bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Trametinib ile herhangi bir karsinogenesis çalışması gerçekleştirilmemiştir. Trametinib, bakterilerdeki revers mutasyonları, memeli hücrelerindeki kromozomal aberasyonları ve sıçanların kemik iliğindeki mikronükleusu değerlendiren çalışmalarda genotoksik değildi. olmamıştır.

Trametinib, kadınlarda fertilitiyi bozabilir. Tekrarlanan doz çalışmalarında, EAA temelinde insan klinik maruziyeti altındaki maruziyetlerde dişi sıçanlarda kistik foliküllerde artış ve korpora luteada azalmalar gözlenmiştir. Bununla birlikte 13 haftaya varan sıçan ve köpek toksisitesi çalışmalarında erkek üreme dokularında hiçbir tedavi etkisi gözlenmemiştir.

Sıçanlarda gerçekleştirilen üreme toksisitesi çalışmalarında, $\geq 0,031$ mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,3 katı) maternal ve gelişimsel toksisite (azalan fetal ağırlık) görülmüştür. Gebe tavşanlarda, $\geq 0,039$ mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,1 katı) maternal ve gelişimsel toksisite (azalan fetal vücut ağırlığı ve artan osifikasyon defektleri insidansı) görülmüştür.

Sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen üreme toksisite çalışmalarında trametinib maternal ve gelişimsel toksisiteyi indüklemiştir. Sıçanlarda EAA temelinde klinik maruziyetlerin altındaki veya biraz üzerindeki maruziyetlerde fetal ağırlıkta azalma ve implantasyon sonrası kayıpta artış gözlenmiştir. Gebe sıçanlarda EAA temelinde klinik altı maruziyetlerde fetal vücut ağırlığında azalma, düşük, yetersiz osifikasyon ve iskelet malformasyonu insidansı artışı görülmüştür.

Tekrarlanan doz çalışmalarında trametinib maruziyetinden sonra görülen etkiler başlıca cilt, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, kemik ve karaciğerde bulunmaktadır. Çoğu bulgu ilaçsız dinlenme sonrasında geri dönüşümlüdür. Sıçanlarda gerçekleştirilen tekrarlı doz çalışmalarında, $\geq 0,062$ mg/kg/gün dozunda (EAA'ya dayanarak insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,8 katı) 8 hafta sonra hepatoselüler nekroz ve transaminaz düzeylerinde artışlar görülmüştür.

Farelerde, 3 haftaya kadar $\geq 0,25$ mg/kg/gün trametinib dozundan (EAA'ya göre insan klinik maruziyetinin yaklaşık 3 katı) 3 hafta sonra kardiyak histopatoloji olmadan daha düşük kalp hızı, kalp ağırlığı ve sol ventrikül fonksiyonu gözlemlenmiştir. Sıçanlarda, çoklu organ mineralizasyonu serum fosforunun artışı ile ilişkilendirilmiş ve insan klinik maruziyetine benzer maruziyetlerde kalp, karaciğer, böbrekte nekroz ve akciğerde hemoraji ile yakından ilişkilendirilmiştir. Sıçanlarda epifizyal plak hipertrofisi ve kemik döngüsü artışı gözlenmiş olmakla birlikte epifizyal plak hipertrofisinin yetişkin insanlar için klinik ile ilişkili olması beklenmemektedir. Klinik maruziyet düzeylerinde veya altında trametinib verilen sıçanlar ve köpeklerde immün fonksiyonu bozma potansiyeline sahip kemik iliği nekrozu, timus ve GALT'ta lenfoid atrofi ve lenf nodları, dalak ve timusta lenfosit nekrozu gözlenmiştir.

Trametinib, *in vitro* bir fare fibroblast 3T3 Nötr Kırmızı Alım Testinde (NRU) klinik maruziyetten belirgin olarak yüksek konsantrasyonlarda (C_{maks} 'a dayalı klinik maruziyetin ≥ 130 katı, $2.92 \mu\text{g/ml}$ 'de IC50) fototoksik olmuştur. Trametinib alan hastalarda fototoksisite riskinin çok düşük olduğunu göstermektedir.

Dabrafenib ile kombinasyon

Köpeklerle yürütülen, trametinib ve dabrafenibin 4 hafta süreyle kombinasyon halinde verildiği bir çalışmada, tek başına trametinib verilen köpeklere kıyasla gastrointestinal toksisite ve timus lenfoid selülaritesinde azalma belirtileri gözlenmiştir. Bunun dışında, benzer monoterapi çalışmalarındakiler ile benzer toksisiteler gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Mikrokristallin Sellüloz

Hipromelloz

Kroskarmelloz sodyum

Sodyum Lauril Sulfat

Kolloidal Silikon Dioksit

Magnezyum Stearat

Titanyum dioksit

Polietilen glikol 400

Polisorbat 80
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış şişe: 18 ay
Açılan şişe: 30 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

MEKİNİST'i 2° ila 8° C da buzdolabında muhafaza ediniz.
Işıktan ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.
Şişeyi sıkıca kapalı tutunuz.
Nem çekici içermektedir, çıkarmayınız ya da yutmayınız.

Şişe açıldıktan sonra 30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı ve 30 gün içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli polipropilen kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.
Bu ürün, bir nem çekici ile ambalajlanmaktadır.
Ambalaj boyutları: 7 ya da 30 tablet
Tüm ambalaj boyutları satışa sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “ Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği “
ve “ Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSATI SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/406

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.05.2016
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-