I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi koguses, mis vastab 0,5 mg trametiniibile (*Trametinibum*).

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi koguses, mis vastab 2 mg trametiniibile (*Trametinibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Kollased, modifitseeritud ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 4,8 x 8,9 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „GS“ ja teisel küljel „TFC“.

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Roosad, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (ligikaudu 7,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „GS“ ja teisel küljel „HMJ“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Melanoom

Trametiniib on näidustatud monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Trametiniibi monoteraapia kliinilist efektiivsust ei ole demonstreeritud patsientidel, kelle haigus on eelneva BRAF-inhibiitorravi ajal progresseerunud (vt lõik 5.1).

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Trametiniib kombinatsioonis dabrafeniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi trametiniibiga tohib alustada ja läbi viia ainult vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Enne trametiniibi manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud BRAF V600 mutatsiooni olemasolu.

Annustamine

Trametiniibi soovitatav annus monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga on 2 mg üks kord ööpäevas. Dabrafeniibi soovitatav annus kombinatsioonis trametiniibiga on 150 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi kestus

Ravi trametiniibiga on soovitatav jätkata kuni ravi efektiivsuse kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Unustatud annused

Kui trametiniibi annuse võtmine ununeb, tuleb see võtta ainult juhul, kui järgmise plaanipärase annuse manustamiseni on jäänud üle 12 tunni.

Kui kasutate trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga ja kui dabrafeniibi annuse võtmine ununeb, tuleb dabrafeniibi annus võtta ainult juhul, kui järgmise ettenähtud manustamiskorrani on rohkem kui 6 tundi aega.

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada (vt tabel 1 ja 2).

Annuse muutmine ei soovitatav, kui kõrvaltoimetena esinevad naha lamerakk-kartsinoom või uus esmane melanoom (vt üksikasju dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest).

Tabel 1 Annusetaseme vähendamise soovitused

Annusetase	**Trametiniibi annus** Monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga	**Dabrafeniibi annus*** Ainult kombinatsioonravi korral trametiniibiga
Algannus	2 mg üks kord ööpäevas	150 mg kaks korda ööpäevas
1. annuse vähendamine	1,5 mg üks kord ööpäevas	100 mg kaks korda ööpäevas
2. annuse vähendamine	1 mg üks kord ööpäevas	75 mg kaks korda ööpäevas
3. annuse vähendamine (ainult kombinatsioonravi korral)	1 mg üks kord ööpäevas	50 mg kaks korda ööpäevas
Nii monoteraapia korral kui kombinatsioonravi korral dabrafeniibiga ei ole soovitatav trametiniibi annuse kohandamine alla 1 mg üks kord ööpäevas. Kombinatsioonravi korral trametiniibiga ei ole soovitatav dabrafeniibi annuse kohandamine alla 50 mg kaks korda ööpäevas.		
*Dabrafeniibi monoteraapia annustamisjuhiseid palun lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, lõigust annustamine ja manustamisviis.		

Tabel 2 Annuse muutmise skeem vastavalt kõrvaltoimete raskusastmele

Raskusaste (CTC-AE)*	**Trametiniibi annuse muutmise soovitused** Monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga
1. või 2. raskusaste (talutav)	Jätkata ravi ja jälgida nagu kliiniliselt näidustatud.
2. raskusaste (talumatu) või 3. raskusaste	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ning ravi taasalustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra.
4. raskusaste	Lõpetada ravi püsivalt või katkestada ravi, kuni raskusaste on 0...1 ja ravi taasalustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra.
* Kliiniliste kõrvaltoimete raskusastme määramise aluseks on kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid v4.0 (CTC-AE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*).	

Kui kõrvaltoimed on tõhusalt kontrolli all, võib kaaluda annuse uuesti suurendamist samade tasemete võrra nagu annust vähendati. Trametiniibi annus ei tohi ületada 2 mg üks kord ööpäevas.

Kui trametiniibi kasutamisel koos dabrafeniibiga tekivad raviga seotud kõrvaltoimed, tuleb samaaegselt vähendada mõlema ravimi annust, mõlema ravimi kasutamine katkestada või lõpetada. Erandid, mille puhul on vajalik ainult ühe ravimi annuse muutmine, on toodud allpool püreksia, uveiidi, RAS mutatsioon-positiivsete mitte-naha pahaloomuliste kasvajate (põhiliselt dabrafeniibiga seotud), vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemise, võrkkesta veeni oklusiooni (RVO), võrkkesta pigmentepiteeli irdumise (RPED) ja interstitsiaalse kopsuhaiguse (ILD)/pneumoniidi (põhiliselt trametiniibiga seotud) juures.

Annuse muutmise erandid (kus vähendada tuleb ainult ühe ravimi annust) valitud kõrvaltoimete puhul

Püreksia
Kui trametiniibi kasutatakse kombinatsioonis dabrafeniibiga ja patsiendi kehatemperatuur on ≥ 38,5°C, palun lugege dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (lõik 4.2) dabrafeniibi annuse muutmise kohta. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta.

Uveiit
Uveiidi korral ei ole vaja annust muuta juhul, kui efektiivne paikne ravi hoiab silmapõletiku kontrolli all. Kui uveiit ei allu paiksele silmaravile, tuleb dabrafeniibi kasutamine katkestada kuni silmapõletiku taandumiseni ning seejärel alustada uuesti dabrafeniibi kasutamist ühe annusetaseme võrra vähendatud annusega. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta (vt lõik 4.4).

RAS mutatsioon-positiivsed mitte-naha pahaloomulised kasvajad
RAS mutatsiooniga mitte-naha pahaloomulise kasvajaga patsientidel tuleb enne dabrafeniibiga ravi jätkamist kaaluda sellega kaasnevaid riske ja kasu. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (Left ventricular ejection fraction, LVEF) vähenemine / vasaku vatsakese düsfunktsioon
Ravi trametiniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib asümptomaatiline LVEF absoluutne vähenemine > 10% võrreldes ravieelsega ja väljutusfraktsioon on madalam normivahemiku alumisest piirist (*lower limit of normal*, LLN) (vt lõik 4.4). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta. Kui LVEF taastub, võib ravi trametiniibiga alustada uuesti, kuid annust tuleb vähendada ühe annusetaseme võrra koos hoolika jälgimisega (vt lõik 4.4).

Ravi trametiniibiga tuleb alaliselt lõpetada patsientidel, kellel esineb 3. või 4. astme vasaku vatsakese düsfunktsioon või kliiniliselt oluline LVEF vähenemine, mis ei taastu 4 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

Võrkkesta veeni oklusioon (Retinal vein occlusion, RVO) ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (Retinal pigment epithelial detachment, RPED)
Kui patsient kirjeldab mis tahes hetkel trametiniibravi ajal, nii monoteraapia kui kombinatsioonravi korral dabrafeniibiga, uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, on soovitatav kohe läbi viia oftalmoloogiline hindamine. RVO diagnoosiga patsientidel tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta. RPED diagnoosimise korral järgida allpool tabelis 3 toodud trametiniibi annuse muutmise skeemi (vt lõik 4.4).

Tabel 3 Trametiniibi annuse muutmise soovitused RPED korral

1. raskusastme RPED	Jätkata ravi koos võrkkesta kontrolliga kord kuus kuni paranemiseni. Kui RPED süveneb, järgida alltoodud juhiseid ja katkestada trametiniibi kasutamine kuni 3 nädalaks
2...3. raskusastme RPED	Katkestada ravi trametiniibiga kuni 3 nädalaks
2...3. raskusastme RPED, mis paraneb 0...1. raskusastmeni 3 nädala jooksul	Alustada uuesti ravi trametiniibi väiksema annusega (vähendada 0,5 mg võrra) või lõpetada trametiniibi kasutamine patsientidel, kes võtavad trametiniibi 1 mg ööpäevas
2...3. raskusastme RPED, mis ei parane vähemalt 1. raskusastmeni 3 nädala jooksul	Lõpetada püsivalt ravi trametiniibiga

Interstitsiaalne kopsuhaigus (Interstitial lung disease - ILD) / pneumoniit
ILD või pneumoniidi kahtluse korral tuleb katkestada trametiniibi kasutamine, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, kuni on teostatud kliinilised uuringud. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta ILD või pneumoniidi korral.

Neerukahjustus
Kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed trametiniibi kasutamise kohta raske neerukahjustusega patsientidel, mistõttu võimaliku algannuse kohandamise vajaduse üle ei saa otsustada. Raske neerukahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatusega, kui trametiniibi kasutatakse monoteraapiana või koos dabrafeniibiga.

Maksakahjustus
Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Puuduvad keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidelt saadud kliinilised andmed, mistõttu võimaliku algannuse kohandamise vajaduse üle ei saa otsustada. Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatusega, kui trametiniibi kasutatakse monoteraapiana või koos dabrafeniibiga.

Mitte-europiidsed patsiendid

Trametiniibi ohutus ja efektiivsus mitte-europiidsetel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja algannust muuta. Üle 65-aastastel patsientidel võib olla sagedasem vajadus annuse kohandamise järele (vt tabelid 1 ja 2 eespool) (vt lõik 4.8).

Lapsed

Trametiniibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Uuringud näitavad, et noortel loomadel esineb kõrvaltoimed, mida täiskasvanud loomadel ei ole täheldatud (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Trametiniibi tuleb võtta suu kaudu koos klaasitäie veega. Trametiniibi tablette ei tohi närida ega purustada. Trametiniibi peab võtma vähemalt üks tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Trametiniibi annus soovitatakse võtta iga päev samal kellaajal. Kui trametiniibi ja dabrafeniibi kasutatakse koos, tuleb trametiniibi annus võtta üks kord ööpäevas iga päev samal ajal koos kas hommikuse või õhtuse dabrafeniibi annusega.

Kui patsient oksendab pärast trametiniibi võtmist, ei tohi annust uuesti võtta ning võtma peab järgmise plaanipärase annuse.

Dabrafeniibi manustamisviiside kohta palun lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, kui seda kasutatakse koos trametiniibiga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui trametiniibi manustatakse koos dabrafeniibiga, tuleb enne ravi alustamist tutvuda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega. Lisateabe saamiseks dabrafeniibraviga seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta tutvuge palun dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

BRAF V600 testimine

Trametiniibi efektiivsust ja ohutust ei ole hinnatud patsientidel, kelle melanoomil puudub BRAF V600 mutatsioon.

Trametiniibi monoteraapia võrreldes BRAF inhibiitoritega

Trametiniibi monoteraapiat ei ole võrreldud BRAF inhibiitoriga kliinilises uuringus BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel. Uuringute vaheliste võrdluste põhjal on üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse andmed näidanud trametiniibi ja BRAF inhibiitorite sarnast efektiivsust; samas olid üldise ravivastuse määrad madalamad trametiniibiga ravitud patsientidel kui BRAF inhibiitorite puhul.

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi melanoomiga patsientidel, kelle haigus progresseerus BRAF inhibiitori kasutamise ajal

Piiratud hulgal andmeid on saadud patsientide kohta, kes kasutavad trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga ja kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-inhibiitori kasutamise ajal. Nende andmete põhjal on näha, et selliste patsientide hulgas on kombinatsioonravi efektiivsus väiksem (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb enne antud kombinatsiooni kasutamist selles eelnevalt BRAF-inhibiitoriga ravitud populatsioonis kaaluda teisi ravivõimalusi. Ravijärjestust pärast BRAF-inhibiitori kasutamise ajal ilmnenud haiguse progresseerumist ei ole kindlaks tehtud.

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ajumetastaasidega patsientidel

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud BRAF V600 mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientidel, kellel on tekkinud ajumetastaasid.

Uued pahaloomulised kasvajad

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombineeritud kasutamisel võivad tekkida uued naha ja mitte-naha pahaloomulised kasvajad.

Naha lamerakk-kartsinoom

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on kirjeldatud naha lamerakk-kartsinoomi (sealhulgas keratoakantoomi) juhtusid. Naha lamerakk-kartsinoomi saab eemaldada kirurgilisel teel ja puudub vajadus ravi muutmise järele. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Uus esmane melanoom

Trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel on kirjeldatud uue esmase melanoomi teket. Uue esmase melanoomi saab eemaldada kirurgilisel teel ja puudub vajadus ravi muutmise järele. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Mitte-naha pahaloomuline kasvaja

Toimemehhanismi põhjal võib dabrafeniib suurendada mitte-naha pahaloomuliste kasvajate tekkeriski RAS mutatsioonide olemasolu korral. Trametiniibi kasutamisel kombinatsioonis dabrafeniibiga tutvuge palun dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4). RAS mutatsioon-positiivsete pahaloomuliste kasvajate korral ei ole vaja muuta koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust.

Verejooks

Trametiniibi monoteraapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel esines verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse (vt lõik 4.8). Verejooksu tekkevõimalus ebastabiilsete ja/või sümptomaatiliste ajumetastaaside või madala trombotsüütide arvuga (< 75000) patsientidel ei ole kindlaks tehtud, sest nende seisunditega patsiente ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse. Verejooksuoht võib suureneda antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tekkimisel tuleb patsiente ravida vastavalt kliinilisele näidustusele.

LVEF vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

On teatatud LVEF vähenemisest trametiniibi kasutamisel monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes oli mediaanaeg vasaku vatsakese düsfunktsiooni, südamepuudulikkuse ja LVEF vähenemise esmase tekkimiseni vahemikus 2 kuni 5 kuud.

Vasaku vatsakese funktsiooni langusega patsientidel tuleb trametiniibi kasutada ettevaatlikult. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli vasaku vatsakese düsfunktsioon, NYHA (New Yorgi Südameassotsiatsiooni) II, III või IV klassi südamepuudulikkus, viimase 6 kuu jooksul esinenud äge koronaarsündroom, kliiniliselt olulised ravile halvasti alluvad südame rütmihäired ja ravile halvasti alluv hüpertensioon; seetõttu on ravimi ohutus nendel patsientidel teadmata. Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni tuleb hinnata kõikidel patsientidel enne trametiniibiga ravi alustamist, üks kuu pärast ravi algust ja edasi ligikaudu 3-kuuliste intervallide järel kogu ravi jooksul (annuse muutmine vt lõik 4.2).

Trametiniibi koos dabrafeniibiga saavatel patsientidel on aeg-ajalt teatatud müokardiidiga kaasnevast ägedast ja tõsisest vasaku vatsakese düsfunktsioonist. Ravi katkestamisel toimus täielik taastumine. Arstid peavad olema tähelepanelikud müokardiidi tekkimise suhtes, kui patsiendil ilmnevad uued või süvenevad varasemad kardiaalsed nähud või sümptomid.

Püreksia

Kliinilistes uuringutes on palavikku kirjeldatud trametiniibi kasutamisel monoteraapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga (vt lõik 4.8). Püreksia esinemissagedus ja raskus on suuremad kombinatsioonravi puhul (vt dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4). Trametiniibi koos dabrafeniibiga saavatel patsientidel võivad püreksiaga kaasneda tugevad külmavärinad, dehüdratsioon ja hüpotensioon, mis mõningatel juhtudel võivad viia ägeda neerupuudulikkuse tekkeni.

Kui trametiniibi kasutatakse kombinatsioonis dabrafeniibiga ja patsiendi kehatemperatuur on ≥ 38,5°C, palun lugege dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (lõik 4.2) dabrafeniibi annuse muutmise kohta. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta.

Hüpertensioon

Trametiniibi kasutamisega seoses, nii monoteraapiana kui kombinatsioonis dabrafeniibiga, on vererõhu tõusu kirjeldatud nii olemasoleva hüpertensiooniga kui hüpertensioonita patsientidel (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb mõõta enne trametiniibiga ravi alustamist ja ravi ajal ning vajadusel rakendada hüpertensiooni ohjamiseks standardravi.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit

III faasi uuringus tekkis ILD või pneumoniit 2,4% (5/211) trametiniibi monoteraapiat saanud patsientidest; kõik viis patsienti vajasid haiglaravi. Keskmine aeg ILD või pneumoniidi esimese ilminguni oli 160 päeva (vahemik 60...172 päeva). Uuringutes MEK115306 ja MEK116513 tekkis pneumoniit või ILD vastavalt < 1% (2/209) ja 1% (4/350) trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi saanud patsientidest (vt lõik 4.8).

ILD või pneumoniidi kahtluse korral tuleb katkestada trametiniibi kasutamine, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, kuni on teostatud kliinilised uuringud. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi korral võib jätkata sama dabrafeniibi annusega.

Nägemishäired

Trametiniibi kasutamisel, nii monoteraapiana kui kombinatsioonis dabrafeniibiga, võib esineda nägemiskahjustusi, sealhulgas RPED ja RVO. Trametiniibi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud selliseid sümptomeid nagu ähmane nägemine, nägemisteravuse langus ja muud nägemishäired (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes on teatatud ka uveiidi ja iridotsükliidi esinemisest patsientidel, kes said trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi.

Trametiniibi ei soovitata kasutada RVO anamneesiga patsientidel. Trametiniibi ohutust RVO riskiteguritega (sh ravile halvasti alluv glaukoom või okulaarne hüpertensioon, ravile halvasti alluv hüpertensioon, ravile halvasti alluv diabeet või anamneesis hüperviskoossuse või hüperkoagulatsiooni sündroom) isikutel ei ole kindlaks tehtud.

Kui patsient kirjeldab mis tahes hetkel trametiniibravi ajal uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, on soovitatav kohe läbi viia oftalmoloogiline hindamine. RPED diagnoosimise korral tuleb järgida tabelis 3 toodud annuse muutmise skeemi (vt lõik 4.2); uveiidi diagnoosimise korral lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4. RVO diagnoosiga patsientidel tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral ei ole vaja RVO ega RPED diagnoosimisel dabrafeniibi annust muuta. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral ei ole vaja uveiidi diagnoosimisel trametiniibi annust muuta.

Lööve

Löövet on täheldatud ligikaudu 60% patsientidest, kes osalesid trametiniibi monoteraapia uuringutes ning ligikaudu 25% patsientidest, kes osalesid trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi uuringutes MEK115306 ja MEK116513 (vt lõik 4.8). Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada.

Rabdomüolüüs

Trametiniibi monoteraapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket (vt lõik 4.8). Mõningatel juhtudel said patsiendid ravi trametiniibiga jätkata. Raskematel juhtudel osutus vajalikuks haiglaravi, trametiniibi või trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravi katkestamine või püsiv lõpetamine. Rabdomüolüüsi nähtude või sümptomite tekkimisel on vajalik asjakohane kliiniline hindamine ja ravi vastavalt vajadusele.

Neerupuudulikkus

Kliinilistes uuringutes on trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel tuvastatud neerupuudulikkuse juhtusid. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Pankreatiit

Kliinilistes uuringutes on trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel kirjeldatud pankreatiidi teket. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (lõik 4.4).

Maksa kõrvaltoimed

Trametiniibi monoteraapia ja dabrafeniibiga kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud maksa kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Trametiniibravi, nii monoteraapiana kui ka kombinatsioonis dabrafeniibiga, saavatel patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul pärast trametiniibi ravi alustamist. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksakahjustus

Kuna trametiniibi põhilised eliminatsiooni teed on metabolism ja eritumine sapiga, peab keskmise kuni raske maksakahjustusega patsientidele trametiniibi manustama ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Süvaveenide tromboos (DVT)/ kopsuemboolia (PE)

Trametiniibi kasutamisel monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga võib tekkida kopsuemboolia või süvaveenide tromboos. Patsiendid, kellel tekivad kopsuemboolia või süvaveenide tromboosi sümptomid nagu õhupuudus, rindkerevalu või käe või jala turse, vajavad kohest arstiabi. Eluohtliku kopsuemboolia tekkimisel tuleb ravi trametiniibi ja dabrafeniibiga püsivalt lõpetada.

Seedetrakti häired

Trametiniibi monoteraapia korral ning kombinatsioonravi korral dabrafeniibiga on teatatud koliidist ja seedetrakti perforatsioonidest, sealhulgas surmlõppega (vt lõik 4.8). Trametiniibi monoteraapiat või kombinatsioonravi dabrafeniibiga tuleb viia läbi ettevaatusega patsientidel, kellel esineb seedetrakti perforatsiooni risk, sealhulgas anamneesis divertikuliit, metastaasid seedetraktis ning kes kasutavad samaaegselt ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad seedetrakti perforatsiooni riski.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime trametiniibile

Kuna trametiniib metaboliseerub peamiselt hüdrolüütiliste ensüümide (nt karboksüülesteraaside) vahendusel toimuva deatsetüleerimise teel, ei mõjuta teised ravimid suure tõenäosusega trametiniibi farmakokineetikat metaboolsete koostoimete kaudu (vt lõik 5.2). Ravimite koostoimeid nende hüdrolüütiliste ensüümide kaudu ei saa välistada ja need võivad mõjutada trametiniibi ekspositsiooni.

Trametiniib on väljavoolu transporter P-gp substraat *in vitro*. Välistada ei saa, et maksa P-gp inhibeerimisel võib trametiniibi plasmakontsentratsioon suureneda, seetõttu on vajalik ettevaatus, kui trametiniibiga kasutatakse samaaegselt ravimeid, mis on tugevad P-gp inhibiitorid (nt verapamiil, tsüklosporiin, ritonaviir, kinidiin, itrakonasool).

Trametiniibi toime teistele ravimitele

In vitro ja *in vivo* andmete põhjal ei mõjuta trametiniib tõenäoliselt olulisel määral teiste ravimite farmakokineetikat koostoimete kaudu CYP ensüümide või transporteritega (vt lõik 5.2). Trametiniib võib põhjustada BCRP substraatide (nt pitavastatiini) mööduvat inhibeerimist sooles, mida aitab vähendada nende ainete ja trametiniibi hajutatud manustamine (2-tunnise vahega).

Kombinatsioonravi dabrafeniibiga

Kui trametiniibi kasutatakse koos dabrafeniibiga vt koostoimeid dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudest 4.4 ja 4.5.

Toidu mõju trametiniibile

Nii monoteraapia korral kui kombinatsioonis dabrafeniibiga peavad patsiendid trametiniibi võtma vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki, sest toit mõjutab trametiniibi imendumist (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon naistel

Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal ja 4 kuud pärast ravi lõppu kasutama väga efektiivset kontratseptsiooni.

Praegu ei ole teada, kas trametiniib mõjutab hormonaalsete kontratseptiivide toimet. Raseduse vältimiseks soovitatakse hormonaalset kontratseptsiooni kasutavatel naispatsientidel kasutada ravi ajal ja 4 kuud pärast trametiniibravi lõppu täiendavat või alternatiivset meetodit.

Dabrafeniibi kasutamine võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust ja seetõttu tuleb trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi korral kasutada alternatiivseid kontratseptsiooni võimalusi, näiteks barjäärmeetodit. Täiendavat teavet lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Rasedus

Rasedatel ei ole trametiniibiga asjakohaseid ja kontrollitud uuringuid läbi viidud. Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Trametiniibi ei tohi rasedatele või imetavatele naistele manustada. Kui trametiniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub trametiniibi võtmise ajal, peab patsienti teavitama võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas trametiniib eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, ei saa välistada riski rinnapiimatoidul imikule. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või ravi trametiniibiga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Trametiniibi monoteraapia ja ka dabrafeniibi kombinatsioonravi kohta inimestelt saadud andmed puuduvad. Loomadel ei ole fertiilsusuuringuid teostatud, kuid täheldatud on ebasoodsaid toimeid naisreproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Trametiniib võib kahjustada inimeste fertiilsust.

Mehed, kes saavad trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi
Loomadel on täheldatud dabrafeniibi kasutamisel toimet spermatogeneesile. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi saavaid mehi tuleb hoiatada võimaliku spermatogeneesi kahjustumise riski suhtes, mis võib olla pöördumatu. Täiendavat teavet lugeda dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Trametiniib mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, motoorseid ja kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja kõrvaltoimete profiili. Patsiendid peavad olema teadlikud, et tekkida võivad väsimus, pearinglus või silmaprobleemid, mis võivad neid tegevusi mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Trametiniibi monoteraapia ohutust on hinnatud ühendatud ohutuspopulatsioonis, mis koosnes 329-st BRAF V600 mutantse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsiendist, keda raviti 2 mg trametiniibiga üks kord ööpäevas. Nendest patsientidest 211 said trametiniibi BRAF V600 mutantse melanoomi raviks randomiseeritud avatud III faasi uuringus MEK114267 (METRIC) (vt lõik 5.1). Trametiniibi kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus ≥ 20%) olid lööve, kõhulahtisus, väsimus, perifeersed tursed, iiveldus ja aknetaoline dermatiit.

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ohutust on hinnatud ühendatud ohutuspopulatsioonis, mis koosnes 641-st BRAF V600 mutantse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga ja kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsiendist, keda raviti 2 mg trametiniibiga üks kord ööpäevas ja 150 mg dabrafeniibiga kaks korda ööpäevas. Nendest patsientidest 559 said BRAF V600 mutantse melanoomi kombinatsioonravi kahes randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus MEK115306 (COMBI-d) ja MEK116513 (COMBI-v) ning 82 said BRAF V600 mutantse NSCLC kombinatsioonravi mitme kohordiga mitterandomiseeritud II faasi uuringus BRF113928 (vt lõik 5.1).

Trametiniibi kasutamisel kombinatsioonis dabrafeniibiga olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus ≥ 20%) palavik, iiveldus, kõhulahtisus, väsimus, külmavärinad, peavalu, oksendamine, liigesvalu, hüpertensioon, lööve ja köha.

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA organsüsteemi klassi järgi.
Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage	≥1/10
Sage	≥1/100 kuni <1/10
Aeg-ajalt	≥1/1000 kuni <1/100
Harv	≥1/10 000 kuni <1/1000
Teadmata	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kategooriad on määratud kliiniliste uuringute andmetel põhinevate absoluutsete esinemissageduste alusel. Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4 Trametiniibi monoteraapia ühendatud ohutuspopulatsioonis kirjeldatud kõrvaltoimed (n=329)

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus (kõik raskusastmed)**	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Follikuliit
		Paronühhia
		Tselluliit
		Pustuloosne lööve
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus[a]
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Dehüdratsioon
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine
		Periorbitaalne turse
		Nägemishäired
	Aeg-ajalt	Korioretinopaatia
		Papillödeem
		Võrkkesta irdumine
		Võrkkesta veeni oklusioon
Südame häired	Sage	Vasaku vatsakese düsfunktsioon
		Väljutusfraktsiooni vähenemine
		Bradükardia
	Aeg-ajalt	Südamepuudulikkus
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon
		Verejooks[b]
	Sage	Lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
		Düspnoe
	Sage	Pneumoniit
	Aeg-ajalt	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus
		Iiveldus
		Oksendamine
		Kõhukinnisus
		Kõhuvalu
		Suukuivus
	Sage	Stomatiit
	Aeg-ajalt	Seedetrakti perforatsioon
		Koliit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
		Aknetaoline dermatiit
		Kuiv nahk
		Sügelus
		Alopeetsia
	Sage	Erüteem
		Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom
		Nahafissuurid
		Nahalõhed
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
		Perifeersed tursed
		Palavik
	Sage	Näo turse
		Limaskestapõletik
		Asteenia
Uuringud	Väga sage	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus
	Sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus
		Vere alkaalse fosfataasi tõus
		Kreatiinfosfokinaasi tõus veres
[a] Võib avalduda sümptomitena nagu palavik, lööve, maksa aminotransferaaside aktiivsuse suurenemine ja nägemishäired [b] Siia kuuluvad, kuid mitte ainult: ninaverejooks, veriroe, igemete veritsus, hematuuria ning hemorroididest tingitud, pärasoole-, mao-, tupe-, konjunktiivi ja koljusisene verejooks ning protseduurijärgne verejooks.		

Tabel 5 Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis kirjeldatud kõrvaltoimed (n=641)

Organsüsteemi klass	**Esinemissagedus (kõik raskusastmed)**	**Kõrvaltoimed**
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Kuseteede infektsioon
		Nasofarüngiit
	Sage	Tselluliit
		Follikuliit
		Paronühhia
		Pustulaarne lööve
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Naha lamerakk-kartsinoom[a]
		Papilloom[b]
		Seborröakeratoos
	Aeg-ajalt	Uus esmane melanoom
		Nahanäsad
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia
	Sage	Aneemia
		Trombotsütopeenia
		Leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus[c]
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Dehüdratsioon
		Hüponatreemia
		Hüpofosfateemia
		Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
		Pearinglus
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine
		Nägemishäired
	Aeg-ajalt	Korioretinopaatia
		Uveiit
		Võrkkesta irdumine
		Periorbitaalne turse
Südame häired	Sage	Väljutusfraktsiooni vähenemine
	Aeg-ajalt	Bradükardia
	Teadmata	Müokardiit

Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpertensioon
		Verejooks[d]
	Sage	Hüpotensioon
		Lümfödeem
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
	Sage	Düspnoe
		Pneumoniit
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu
		Kõhukinnisus
		Kõhulahtisus
		Iiveldus
		Oksendamine
	Sage	Suukuivus
		Stomatiit
	Aeg-ajalt	Pankreatiit
		Seedetrakti perforatsioon
		Koliit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Kuiv nahk
		Sügelus
		Lööve
		Erüteem
	Sage	Aknetaoline dermatiit
		Aktiinkeratoos
		Öine higistamine
		Hüperkeratoos
		Alopeetsia
		Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom
		Nahakahjustus
		Hüperhidroos
		Pannikuliit
		Nahafissuurid

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesvalu
		Lihasvalu
		Jäsemevalu
		Lihasspasmid
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerupuudulikkus
	Aeg-ajalt	Nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
		Külmavärinad
		Asteenia
		Perifeersed tursed
		Palavik
	Sage	Limaskestapõletik
		Gripitaoline haigus
		Näo turse
Uuringud	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus
		Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus
	Sage	Alkaalse fosfataasi tõus veres
		Gammaglutamüültransferaasi tõus
		Kreatiinfosfokinaasi tõus veres

[a] cu SCC: SCC, naha lamerakk-kartsinoom, SCC *in situ* (Boweni tõbi) ja keratoakantoom
[b] Papilloom, naha papilloom
[c] Sealhulgas ülitundlikkus ravimi suhtes
[d] Verejooks erinevatest kohtadest, kaasa arvatud intrakraniaalne verejooks ja surmaga lõppev verejooks

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Uued pahaloomulised kasvajad

Trametiniibi kasutamisel kombinatsioonis dabrafeniibiga võivad tekkida uued (naha ja mitte-naha) pahaloomulised kasvajad. Palun tutvuge dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Verejooks

Trametiniibi monoteraapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel esines verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse. Enamik verejookse on olnud kerged. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis esines surmaga lõppenud intrakraniaalseid verejookse 1%-l (8/641) patsientidest. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi puhul oli mediaanaeg verejooksu esmakordse tekkeni 94 päeva melanoomi III faasi uuringutes ja 75 päeva NSCLC uuringus patsientidel, kes olid saanud eelnevat vähivastast ravi.

Verejooksuoht võib suureneda antitrombootilise või antikoagulantravi samaaegsel kasutamisel. Verejooksu tuleb ravida vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.4).

LVEF vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

Trametiniibi kasutamisel monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga on teatatud LVEF vähenemisest trametiniibi kasutamisel. Kliinilistes uuringutes oli mediaanaeg vasaku vatsakese düsfunktsiooni ja LVEF vähenemise esmase tekkimiseni vahemikus 2 kuni 5 kuud. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis on LVEF vähenemist kirjeldatud 8%-l (54/641) patsientidest; enamik juhtudest olid asümptomaatilised ja pöörduvad. Trametiniibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli LVEF madalam raviasutuses kehtestatud normivahemiku alampiirist. Vasaku vatsakese funktsiooni langust põhjustavate seisunditega patsientidel tuleb trametiniibi kasutada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Püreksia

Kliinilistes uuringutes on püreksiat kirjeldatud trametiniibi kasutamisel monoteraapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga, kuid püreksia esinemissagedus ja raskus on suuremad kombinatsioonravi puhul. Palun lugege dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.4 ja 4.8.

Maksa kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on maksa kõrvaltoimeid kirjeldatud trametiniibi kasutamisel monoteraapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga. Maksa kõrvaltoimetest kõige sagedamini esines ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemist ning enamik olid kas 1. või 2. raskusastme juhud. Trametiniibi monoteraapia puhul tekkis üle 90% nimetatud maksa kõrvaltoimetest esimese 6 ravikuu jooksul. Maksa kõrvaltoimed avastati kliinilistes uuringutes iga nelja nädala järel toimunud kontrolli käigus. Trametiniibi monoteraapiana või kombinatsioonis dabrafeniibiga saavatel patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele (vt lõik 4.4).

Hüpertensioon

Nii monoteraapiana kui ka kombinatsioonis dabrafeniibiga on trametiniibi kasutamisega seoses kirjeldatud vererõhu tõusu nii olemasoleva hüpertensiooniga kui hüpertensioonita patsientidel. Vererõhku tuleb mõõta ravieelselt ja jälgida ravi ajal ning vajadusel rakendada hüpertensiooni ohjamiseks standardravi (vt lõik 4.4).

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit

Trametiniibiga või kombinatsioonis dabrafeniibiga ravi saavatel patsientidel võib tekkida ILD või pneumoniit. ILD või pneumoniidi kahtluse korral tuleb katkestada trametiniibi kasutamine, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh köha, düspnoe, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, kuni on teostatud kliinilised uuringud. Patsientidel, kellel diagnoositakse raviga seotud ILD või pneumoniit, tuleb ravi trametiniibiga püsivalt lõpetada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Nägemishäired

Trametiniibi kasutamisel on täheldatud nägemiskahjustusi (sh RPED ja RVO). Trametiniibi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud selliseid sümptomeid nagu ähmane nägemine, nägemisteravuse langus ja muud nägemishäired (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lööve

Löövet on täheldatud ligikaudu 60% patsientidest, kes said trametiniibi monoteraapiana, ning ligikaudu 25% patsientidest trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi uuringute ühendatud ohutuspopulatsioonis. Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Rabdomüolüüs

Trametiniibi monoteraapiana ja kombinatsioonis dabrafeniibiga kasutavatel patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket. Rabdomüolüüsi nähtude või sümptomite tekkimisel on vajalik asjakohane kliiniline hindamine ja ravi vastavalt näidustusele (vt lõik 4.4).

Pankreatiit

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel teatatud pankreatiidist. Palun vaadake dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Neerupuudulikkus

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel teatatud neerupuudulikkusest. Palun vaadake dabrafeniibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Patsientide erirühmad

Eakad

Trametiniibi III faasi uuringus mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel (n = 211) olid 49 patsienti (23%) 65-aastased või vanemad ja 9 patsienti (4%) 75-aastased või vanemad. Kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimetega uuritavate osakaal oli sarnane alla 65-aastaste ning 65-aastaste ja vanemate uuritavate seas. 65-aastastel ja vanematel patsientidel tekkisid alla 65-aastastega võrreldes suurema tõenäosusega kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravimi kasutamine püsivalt lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada.

Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis (n = 641) olid 180 patsienti (28%) ≥65-aastased ja 50 patsienti (8%) ≥75-aastased. Kõrvaltoimete esinemise osakaal oli kõigis uuringutes sarnane <65-aastaste ja ≥65-aastaste seas. ≥65-aastastel patsientidel tekkisid võrreldes <65-aastastega suurema tõenäosusega kõrvaltoimed ja tõsised kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravimi kasutamine püsivalt lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada.

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2). Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel peab trametiniibi kasutama ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

4.9 Üleannustamine

Trametiniibi monoteraapia kliinilistes uuringutes kirjeldati ühte juhusliku üleannustamise juhtu ühekordse 4 mg annusega. Selle järgselt kõrvaltoimeid ei kirjeldatud. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes teatasid 11 patsienti üleannustamisest (4 mg); tõsistest kõrvaltoimetest ei teatatud. Üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleks kasutada toetavat ravi, millega vajadusel kaasneb vastav jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitor, ATC-kood: L01XE25

Toimemehhanism

Trametiniib on mitogeen-aktiveeritud ekstratsellulaarse signaali reguleeritud kinaas 1 (MEK1) ja MEK2 aktivatsiooni ja kinaasi aktiivsuse pöörduva toimega väga selektiivne allosteeriline inhibiitor. MEK valgud on ekstratsellulaarse signaaliga aktiveeritava kinaasi (ERK) raja komponendid. Melanoomi ja teiste vähkide puhul see rada sageli aktiveeritakse BRAF muteerunud vormide poolt, mis aktiveerib MEK-i. Trametiniib inhibeerib MEK-i aktivatsiooni BRAF-i poolt ning pärsib MEK kinaasi aktiivsust. Trametiniib inhibeerib BRAF V600 mutantse melanoomi rakuliinide kasvu ning on BRAF V600 mutantse melanoomi loommudelites demonstreerinud kasvajavastast toimet.

Kombinatsioonis dabrafeniibiga

Dabrafeniib on RAF kinaaside inhibiitor. Onkogeensed BRAF mutatsioonid põhjustavad RAS/RAF/MEK/ERK raja aktivatsiooni. Seega inhibeerib trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioon kahte kinaasi selles rajas, MEKi ja RAFi, ning nende kombinatsioon võimaldab samaagselt rada inhibeerida. Tramentiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonil on kasvajavastane toime BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi rakkudele *in vitro* ning *in vivo* lükkab edasi resistentsuse teket BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi ksenograftides.

BRAF mutatsioonide kindlakstegemine

Enne trametiniibi või dabrafeniibiga kombinatsiooni manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja.

Kliinilistes uuringutes tehti BRAF V600 mutatsiooni testimine tsentraalselt BRAF mutatsiooni analüüsi abil, milleks kasutati kõige viimati saadud kasvaja proovi. Esmase kasvaja või kasvaja metastaasi testimiseks kasutati valideeritud polümeraasiahela reaktsiooni (PCR) analüüsi, mille töötas välja Response Genetics Inc. See analüüs on spetsiaalselt välja töötatud selleks, et eristada omavahel V600E ja V600K mutatsioone. Uuringus osalemiseks osutusid sobilikuks ainult patsiendid, kellel oli BRAF V600E või V600K mutatsiooniga kasvaja.

Järgnevalt testiti kõiki proove uuesti, kasutades CE-märgistusega bioMerieux (bMx) THxID BRAF valideeritud analüüsi. bMx THxID BRAF analüüs on alleelispetsiifiline PCR, milleks kasutatakse formaliinis fikseeritud parafiini sisestatud (FFPE) kasvajakoest isoleeritud DNA-d. See test loodi avastamaks BRAF V600E ja V600K mutatsioone ning testil on suur sensitiivsus (V600E ja V600K osakaal kuni 5% järjestustest metsikut tüüpi DNA järjestuse foonil). Mittekliinilised ja kliinilised uuringud, kus kasutati retrospektiivset kahesuunalist Sangeri sekveneerimist, on näidanud, et see analüüs avastab ka harvem esineva BRAF V600D mutatsiooni ja V600E/K601E mutatsiooni, kuid väiksema sensitiivsusega. Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest saadud proovide põhjal (n = 876), mis olid THxID BRAF analüüsi põhjal mutatsiooni suhtes positiivsed ja mida lisaks analüüsiti ka referentsmeetodi ehk sekveneerimise teel, oli analüüsi spetsiifilisus 94%.

Farmakodünaamilised toimed

Trametiniib pärssis fosforüülitud ERK-i taset BRAF mutantse melanoomi kasvaja rakuliinides ja melanoomi ksenografti mudelites.

BRAF ja NRAS mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientidel viis trametiniibi manustamine kasvaja biomarkerite annusest sõltuvate muutusteni, sh fosforüülitud ERK-i inhibeerimise, Ki67 (rakkude proliferatsiooni marker) inhibeerimise ja p27 (apoptoosi marker) tõusuni. Trametiniibi keskmine kontsentratsioon, mida täheldatakse pärast 2 mg üks kord ööpäevas korduvat manustamist, ületab prekliinilist sihtkontsentratsiooni 24-tunnise manustamisintervalli jooksul, tagades seeläbi MEK raja püsiva inhibeerimise.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Melanoom

Kliinilistes uuringutes hinnati ainult naha melanoomiga patsiente. Silma või limaskesta melanoomiga patsientidel ei ole ravimi efektiivsust hinnatud.

- *Trametiniib kombinatsioonis dabrafeniibiga*

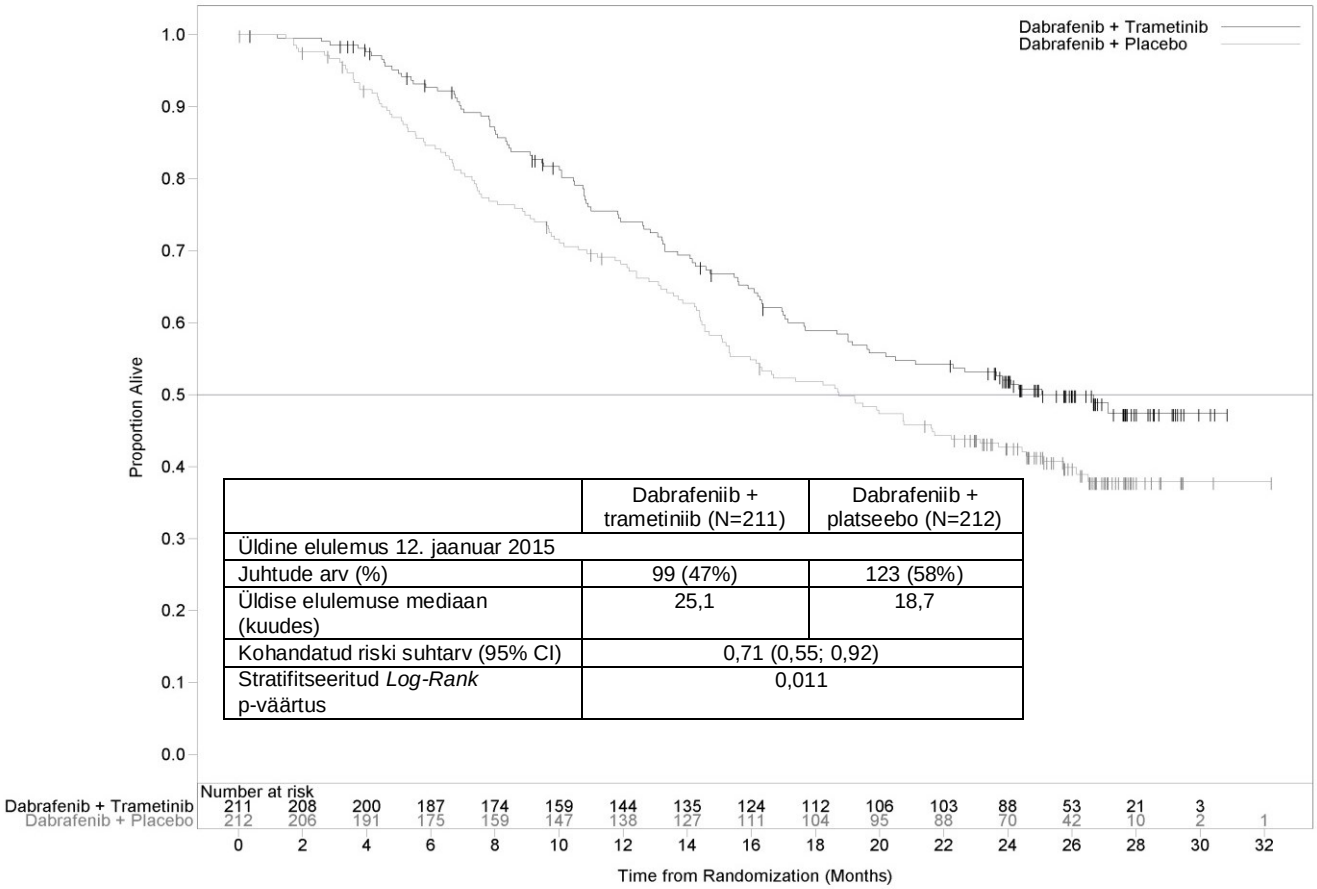
Varem ravi mittesaanud patsiendid
Kahes III faasi uuringus ja ühes toetavas I/II faasi uuringus hinnati soovitatavas annuses trametiniibi (2 mg üks kord ööpäevas) ja dabrafeniibi (150 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientidel.

MEK115306 (COMBI-d):
MEK115306 oli III faasi randomiseeritud topeltpime uuring, mis võrdles dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni dabrafeniibi ja platseeboga mitteresetseeritava (IIIC staadiumi) või metastaatilise (IV staadiumi) BRAF V600E/K mutatsioon-positiivse nahamelanoomiga isikute esimese valiku ravina. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) ja põhiline teisene tulemusnäitaja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Uuringualused stratifitseeriti laktaatdehüdrogenaasi (LDH) taseme (> normivahemiku ülempiirist [ULN] *versus* ≤ ULN) ja BRAF mutatsiooni (V600E *versus* V600K) järgi.

Kokku 423 isikut randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas kombinatsiooni (n = 211) või dabrafeniibi (n = 212). Enamik uuritavaid olid europiidse rassi esindajad (> 99%) ja meessoost (53%) keskmise vanusega 56 aastat (28% olid 65-aastased ja vanemad). Enamikel uuringualustel oli IVM1c staadiumi haigus (67%). Enamikel oli ravieelselt LDH ≤ ULN (65%), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) sooritusvõime 0 (72%) ja vistseraalne haigus (73%). Suuremal osal uuritavatest oli BRAF V600E mutatsioon (85%). Ajumetastaasidega isikuid uuringusse ei kaasatud.

Lõplik üldise elulemuse analüüs (12. jaanuar 2015) näitas üldise elulemuse paranemist kombinatsioonravi puhul võrreldes dabrafeniibi monoteraapiaga (joonis 1). 1 aasta (74%) ja 2 aasta (51%) üldise elulemuse näitajad oli kombinatsioonravi rühmas suuremad kui dabrafeniibi monoteraapia rühmas (vastavalt 68% ja 42%).

Joonis 1 Kaplan-Meieri üldelulemuse graafik uuringust MEK115306 (ravikavatsusega populatsioon)



	Dabrafeniib + trametiniib (N=211)	Dabrafeniib + platseebo (N=212)
Üldine elulemus 12. jaanuar 2015		
Juhtude arv (%)	99 (47%)	123 (58%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes)	25,1	18,7
Kohandatud riski suhtarv (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)	
Stratifitseeritud *Log-Rank* p-väärtus	0,011	

Statistiliselt olulist paranemist täheldati progressioonivaba elulemuse esmases tulemusnäitajas ja üldise ravivastuse määra (ORR) teiseses tulemusnäitajas. Täheldati ka pikemat ravivastuse kestust (DoR) (tabel 6).

Tabel 6 Uuringu MEK115306 efektiivsustulemusnäitajad (COMBI-d)

Tulemusnäitaja	**Dabrafeniib + Trametiniib (N=211)**	**Dabrafeniib + Platseebo (N=212)**	**Dabrafeniib + Trametiniib (N=211)**	**Dabrafeniib + Platseebo (N=212)**
Andmete kogumise lõppkuupäev	**26. august 2013**		**12. jaanuar 2015**	
Progressioonivaba elulemus[a]				
Haiguse progresseerumine või surm, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Progressioonivaba elulemuse mediaanaeg (kuudes) (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)
Riski suhtarv (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)	
P-väärtus	0,035		<0,001	
Üldine ravivastuse määr[b] (95 % CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)
Üldise ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	15[e] (5,9; 24,5)		15[e] (6,0; 24,5)	
P-väärtus	0,0015		0,0014	
Ravivastuse kestus[c] **(kuudes)** Mediaan (95% CI)	9,2[d] (7,4; NR)	10,2[d] (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)

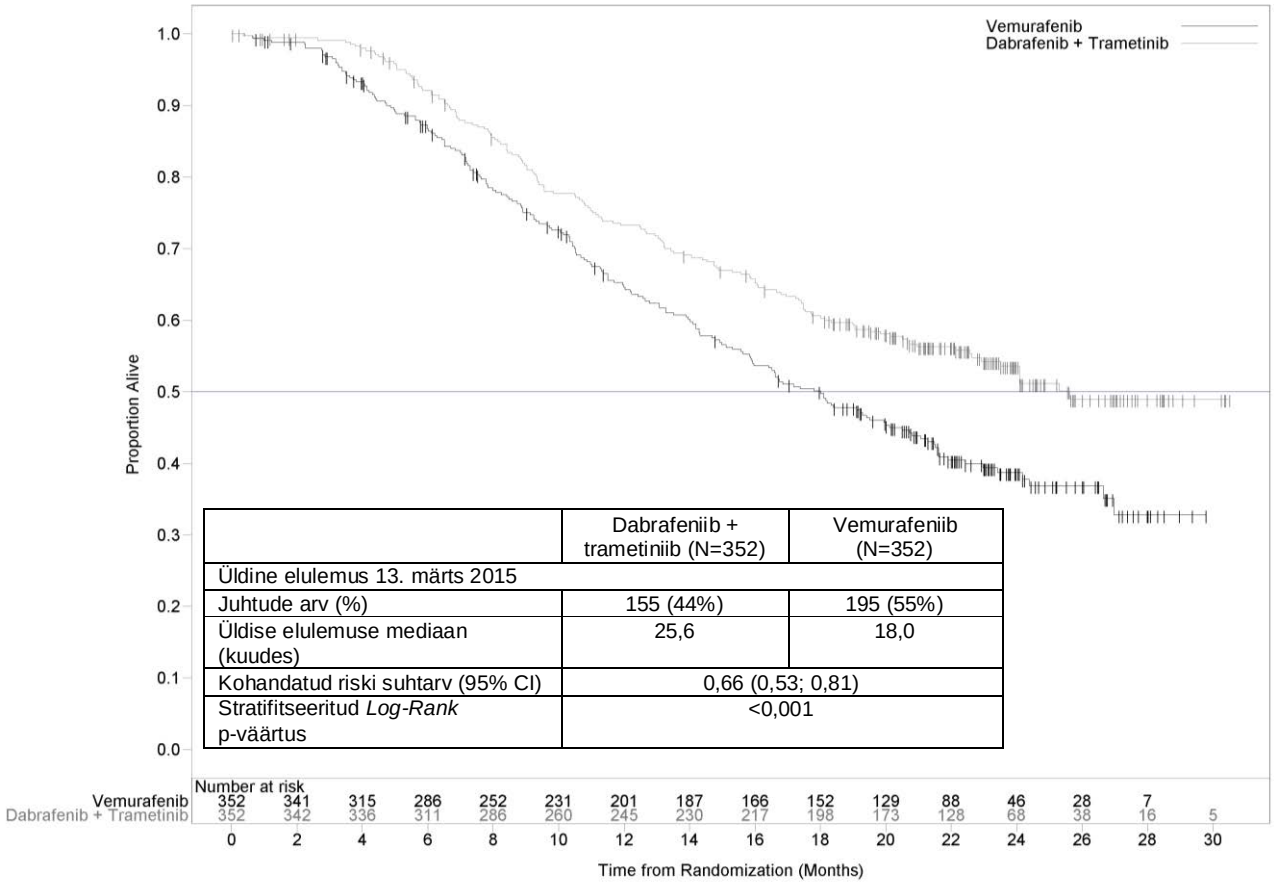
a – Progressioonivaba elulemus (uurija hinnatud)
b – Üldine ravivastuse määr = täielik ravivastus + osaline ravivastus
c – Ravivastuse kestus
d – Aruandluse ajal enamik (≥ 59%) uurija hinnatud ravivastuseid endiselt püsisid
e – Ümardamata üldise ravivastuse määra tulemuse põhjal arvutatud üldise ravivastuse määra erinevus
NR = Saavutamata

MEK116513 (COMBI-v):
Uuring MEK116513 oli kahe uuringurühmaga randomiseeritud avatud III faasi uuring, mis võrdles dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi vemurafeniibi monoteraapiaga BRAF V600 mutatsioon-positiivse metastaatilise melanoomi ravis. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ja põhiline teisene tulemusnäitaja progressioonivaba elulemus. Uuringualused stratifitseeriti laktaatdehüdrogenaasi (LDH) taseme (> normivahemiku ülempiirist [ULN] *versus* ≤ ULN) ja BRAF mutatsiooni (V600E *versus* V600K) järgi.

Kokku 704 isikut randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas kombinatsiooni või vemurafeniibi. Enamik uuritavaid olid europiidse rassi esindajad (> 96%) ja meessoost (55%) keskmise vanusega 55 aastat (24% olid 65-aastased ja vanemad). Enamikel uuringualustel oli IV M1c staadiumi haigus (kokku 61%). Enamikel oli ravieelselt LDH ≤ ULN (67%), ECOG sooritusvõime 0 (70%) ja vistseraalne haigus (78%). Kokku 54%-l uuritavatest oli ravieelselt vähem kui 3 haiguskollet. Suuremal osal uuritavatest oli BRAF V600E mutatsioon-positiivne melanoom (89%). Ajumetastaasidega isikuid uuringusse ei kaasatud.

Täpsustatud üldise elulemuse analüüs (13. märts 2015) näitas statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist kombinatsioonravi puhul võrreldes vemurafeniibiga (Joonis 2). 12 kuu üldise elulemuse näitaja oli 72% kombinatsioonravi ja 65% vemurafeniibi puhul.

Joonis 2 Kaplan-Meieri täpsustatud üldise elulemuse analüüsi graafik üldise elulemuse uuringust MEK116513



	Dabrafeniib + trametiniib (N=352)	Vemurafeniib (N=352)
Üldine elulemus 13. märts 2015		
Juhtude arv (%)	155 (44%)	195 (55%)
Üldise elulemuse mediaan (kuudes)	25,6	18,0
Kohandatud riski suhtarv (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)	
Stratifitseeritud *Log-Rank* p-väärtus	<0,001	

Statistiliselt olulist paranemist täheldati progressioonivaba elulemuse ja üldise ravivastuse määra teisestes tulemusnäitajas. Täheldati ka pikemat ravivastuse kestust (tabel 7).

Tabel 7 Uuringu MEK116513 efektiivsustulemusnäitajad (COMBI-v)

Tulemusnäitaja	**Dabrafeniib + Trametiniib (N=352)**	**Vemurafeniib (N=352)**
Progressioonivaba elulemus		
Haiguse progresseerumine või surm, n (%)	166 (47)	217 (62)
Progressioonivaba elulemuse mediaanaeg (kuudes) (95 % CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
Riski suhtarv (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
P-väärtus	<0,001	
Üldine ravivastuse määr (95 % CI)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)
Üldise ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)	
P-väärtus	0,0005	
Ravivastuse kestus (kuudes) Mediaan (95 % CI)	13,8 (11,0; NR)	7,5 (7,3; 9,3)

Eelnev ravi BRAF inhibiitoriga
Piiratud hulgal andmeid on saadud patsientide kohta, kes kasutavad trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga ja kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-inhibiitori kasutamise ajal.

Uuringu BRF113220 osas B osales 26 patsiendist koosnev kohort, kelle haigus oli progresseerunud BRAF inhibiitori kasutamise ajal. Trametiniibi (2 mg üks kord ööpäevas) ja dabrafeniibi (150 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsiooni puhul täheldati piiratud kliinilist toimet patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud BRAF inhibiitori kasutamise ajal (vt lõik 4.4). Uurija hinnatud kinnitatud ravivastuse määr oli 15% (95% CI: 4,4, 34,9) ja progressioonivaba elulemuse mediaan 3,6 kuud (95% CI: 1,9, 5,2). Sarnaseid tulemusi täheldati 45 patsiendil, kes läksid dabrafeniibi monoteraapialt üle trametiniibi (2 mg üks kord ööpäevas) ja dabrafeniibi (150 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsioonile selle uuringu osas C. Nendel patsientidel täheldatud kinnitatud ravivastuse määr oli 13% (95% CI: 5,0, 27,0) ja progressioonivaba elulemuse mediaan 3,6 kuud (95% CI: 2, 4).

- *Trametiniibi monoteraapia*

Patsiendid, kes ei olnud varem ravi saanud
Randomiseeritud avatud III faasi uuringus (MEK114267 [METRIC]) hinnati trametiniibi efektiivsust ja ohutust BRAF mutantse melanoomiga (V600E ja V600K) patsientidel. Vajalik oli BRAF V600 mutatsiooni staatuse määramine.

Patsiendid (N = 322), kes ei olnud varem ravi saanud või kes võisid olla saanud eelnevat ühte keemiaravi metastaatilise haiguse tõttu [ravikavatsuslik (ITT) populatsioon] randomiseeriti 2:1 saama trametiniibi 2 mg üks kord ööpäevas või kemoteraapiat (dakarbasiin 1000 mg/m^2 iga 3 nädala järel või paklitakseel 175 mg/m^2 iga 3 nädala järel). Kõikide patsientide ravi jätkus kuni haiguse progresseerumise, surma või uuringust lahkumiseni.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli hinnata trametiniibi efektiivsust võrreldes kemoteraapiaga progressioonivaba elulemuse (PFS) suhtes kaugelearenenud/metastaatilise BRAF V600E/K mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientidel, kellel puudus varasem ajumetastaaside anamnees (N = 273); see loeti esmase efektiivsuse populatsiooniks. Teisesed tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ITT populatsioonis ja üldine elulemus, üldine ravivastuse määr ja ravivastuse kestus esmase efektiivsuse populatsioonis ja ITT populatsioonis. Kemoteraapia rühma patsientidel oli lubatud üle minna trametiniibi rühma pärast haiguse progresseerumise sõltumatut kinnitamist. Kemoteraapia rühma patsientidest, kellel leidis kinnitust haiguse progresseerumine, läksid trametiniibile üle kokku 51 patsienti (47%).

Ravieelsed tunnused olid tasakaalus ravirühmade vahel esmase efektiivsuse populatsioonis ja ITT populatsioonis. ITT populatsioonis olid 54% patsientidest mehed ja kõik olid europiidse rassi esindajad. Keskmine vanus oli 54 aastat (22% olid 65-aastased või vanemad); kõikidel patsientidel oli ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1 ning 3%-l olid anamneesis ajumetastaasid. Enamikel patsientidel (87%) ITT populatsioonis oli BRAF V600E mutatsioon ja 12% patsientidest BRAF V600K mutatsioon. Enamik patsiente (66%) ei olnud saanud eelnevat kemoteraapiat kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu.

Esmase efektiivsuse populatsioonis täheldatud efektiivsuse tulemused olid kooskõlas ITT populatsioonis täheldatuga; seetõttu on tabelis 8 toodud ainult ITT populatsiooni kohta saadud efektiivsuse andmed. Joonisel 3 on esitatud üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (*post-hoc* analüüs, 20. mai 2013).

Tabel 8 Uurija hinnatud efektiivsuse tulemused (ITT populatsioon)

Tulemusnäitaja	**Trametiniib**	**Kemoteraapia[a]**
Progressioonivaba elulemus	**(N = 214)**	**(N = 108)**
PFS mediaan (kuud) (95% CI)	4,8 (4,3, 4,9)	1,5 (1,4, 2,7)
Riski suhtarv (95% CI) *P*-väärtus	0,45 (0,33, 0,63) <0,0001	
Üldine ravivastuse määr (%)	22	8

ITT = ravikavatsuslik; PFS = progressioonivaba elulemus; CI = usaldusvahemik.
[a] Kemoteraapia hõlmas dakarbasiini (DTIC) 1000 mg/m^2 iga 3 nädala järel või paklitakseeli 175 mg/m^2 iga 3 nädala järel.

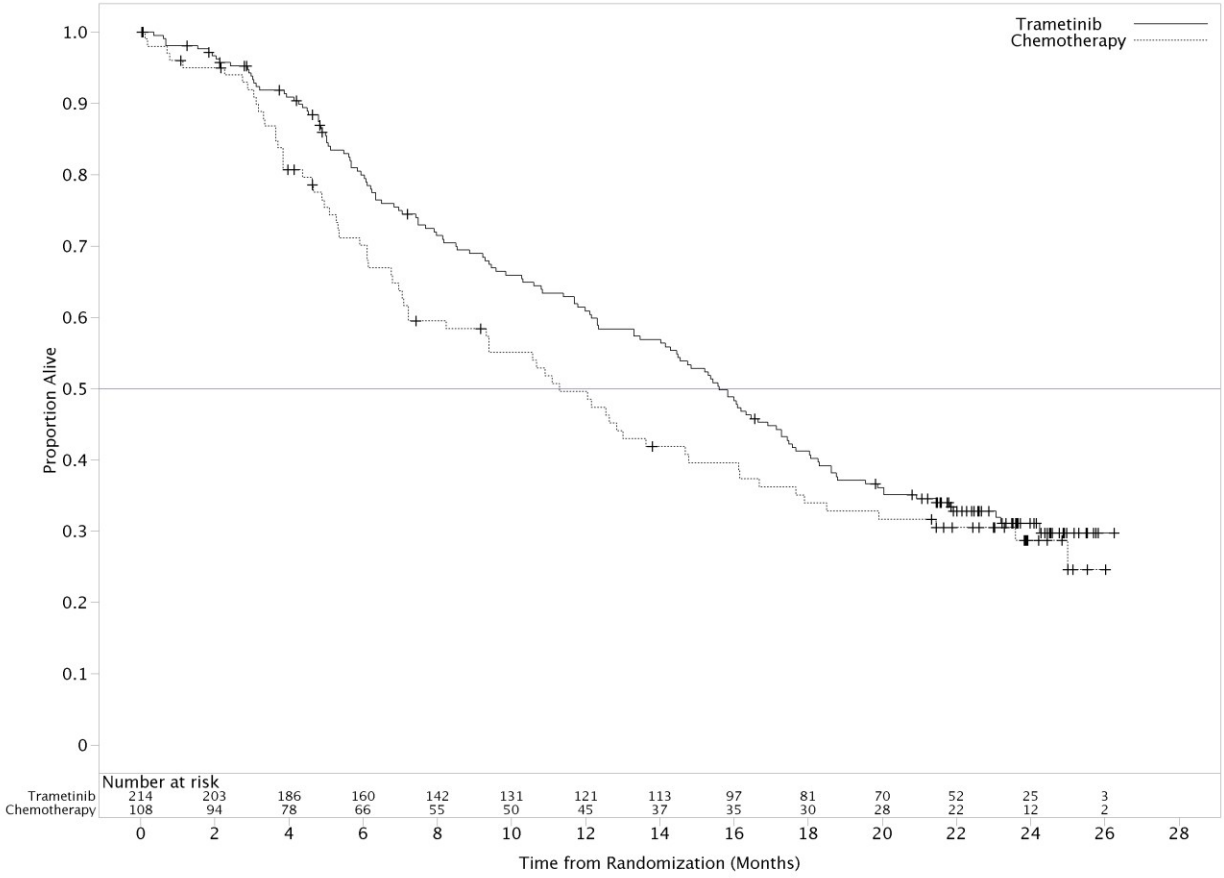
Progressioonivaba elulemuse tulemus oli kooskõlas V600K mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientide alarühmas (HR = 0,50; [95% CI: 0,18, 1,35], p=0,0788).

Täiendav üldise elulemuse analüüs viidi läbi 20. mai 2013. a seisuga vaheandmete põhjal, vt tabel 9. 2011. a oktoobri seisuga oli ravi vahetanud 47% uuritavatest, samal ajal kui 2013. a mai seisuga oli ravi vahetanud 65%.

Tabel 9 Elulemuse andmed esmasest ja *post-hoc* analüüsist

Andmete kuupäev	**Ravi**	**Surmade arv (%)**	**Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)**	**Riski suhtarv (95% CI)**	**Elulemuse protsent 12. kuul (95% CI)**
26. oktoober 2011	Kemoteraapia (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32, 0,92)	NR
	Trametiniib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20. mai 2013	Kemoteraapia (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2, 14,8)	0,78 (0,57, 1,06)	50 (39,59)
	Trametiniib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0, 17,4)		61 (54, 67)
NR=saavutamata					

Joonis 3 Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (OS –*ad hoc* analüüs 20. mai 2013)



Eelnev ravi BRAF inhibiitoriga
Ühe uuringurühmaga II faasi uuringus, mille eesmärk oli hinnata üks kord ööpäevas 2 mg trametiniibi manustamise järgset objektiivse ravivastuse määra, ohutust ja farmakokineetikat BRAF V600E, V600K või V600D mutatsioon-positiivse metastaatilise melanoomiga patsientidel (MEK113583), oli kaks kohorti: kohort A: patsiendid, kes olid saanud eelnevat ravi BRAF inhibiitoriga kas koos muu eelneva raviga või ilma, kohort B: vähemalt ühte eelnevat kemoteraapiat või immunoteraapiat saanud patsiendid, kes ei olnud saanud eelnevat ravi BRAF inhibiitoriga.

Selle uuringu kohordis A ei ilmnenud trametiniibi kliinilist efektiivsust patsientidel, kelle haigus oli eelneva BRAF inhibiitorravi ajal progresseerunud.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Uuring BRF113928
Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust uuriti kolme kohordiga mitmekeskuselises, mitterandomiseeritud ja avatud II faasi uuringus, kuhu kaasati IV staadiumi BRAF V600E mutante NSCLC-ga patsiendid. Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, hinnatuna uurija poolt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (RECIST 1.1) alusel. Teisesed tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus, üldine elulemus, ohutus ja populatsiooni farmakokineetika. Üldist ravivastuse määra, ravivastuse kestust ja progressioonivaba elulemust hinnati ka sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee*, IRC) poolt sensitiivsusanalüüsina.

Kohordid kaasati üksteise järel:
- kohort A: monoteraapia (dabrafeniib 150 mg kaks korda ööpäevas), kaasati 84 patsienti. 78 patsienti olid eelnevalt saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi.
- kohort B: kombinatsioonravi (dabrafeniib 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniib 2 mg üks kord ööpäevas), kaasati 59 patsienti. 57 patsienti olid eelnevalt saanud metastaatilise haiguse 1...3 süsteemset ravi. 2 patsienti ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud ning need patsiendid kaasati kohort C analüüsi.
- kohort C: kombinatsioonravi (dabrafeniib 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniib 2 mg üks kord ööpäevas), 34 patsienti. Kõik patsiendid said uuringuravimit metastaatilise haiguse esmavaliku ravina.

Kombinatsioonravi kohortidesse B ja C kaasatud kokku 93 patsiendi seas olid enamik patsiente valge rassi esindajad (> 90%), naiste ja meeste osakaal oli sarnane (54% *vs.* 46%) ning mediaanvanus teise või enama valiku ravi patsientidel oli 64 aastat ja esmavaliku ravi patsientidel 68 aastat. Enamikel kombinatsioonravi kohortidesse kaasatud patsientidel (94%) oli ECOG sooritusvõime 0 või 1. 26 patsienti (28%) ei olnud kunagi suitsetanud. Enamikel patsientidel oli kasvaja mittelamerakulise histoloogiaga. Eelnevalt ravitud populatsioonis olid 38 patsienti (67%) saanud metastaatilise haiguse ühte süsteemset vähivastast ravi.

Esmane tulemusnäitaja – uurija hinnatud üldine ravivastuse määr – oli esmavaliku ravi populatsioonis 61,1% (95% CI, 43,5%; 76,9%) ja eelnevalt ravi saanud populatsioonis 66,7% (95% CI, 52,9%; 78,6%). Need väärtused olid statistiliselt olulised, lükkamaks tagasi nullhüpoteesi, et selles NSCLC populatsioonis on dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi tulemusena saavutatav üldine ravivastuse määr 30% või väiksem. IRC hinnatud üldise ravivastuse määra tulemused olid kooskõlas uurija hinnanguga. Ravivastus oli püsiv; ravivastuse kestuse mediaan eelnevalt ravi saanud populatsioonis oli uurija hinnangul 9,8 kuud (95% CI, 6,9; 16,0). Esmavaliku ravi populatsioonis ei olnud 68%-l patsientidest haigus pärast 9 kuud progresseerunud. Ravivastuse kestuse ja progressioonivaba elulemuse mediaanväärtused ei olnud veel hinnatavad (tabel 10).

Tabel 10 Efektiivsuse kokkuvõte kombinatsioonravi kohortides uurija ja sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal

Tulemusnäitaja	Analüüs	Esmavaliku kombinatsioonravi N=36[1]	Teise ja enama valiku kombinatsioonravi N=57[1]
Üldine kinnitatud ravivastus n (%) (95% CI)	Uurija poolne	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	38 (66,7%) (52,9; 78,6)
	IRC poolne	22 (61,1%) (43,5; 76,9)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Ravivastuse kestuse mediaan Kuud (95% CI)	Uurija poolne	NE[2] (8,3; NE)	9,8 (6,9; 16,0)
	IRC poolne	NE (6,9; NE)	12,6 (5,8; NE)
Progressioonivaba elulemuse mediaan Kuud (95% CI)	Uurija poolne	-[3]	10,2 (6,9; 16,7)
	IRC poolne	-[3]	8,6 (5,2; 16,8)
Üldise elulemuse mediaan Kuud (95% CI)	-	24,6 (11,7; NE)[4]	18,2 (14,3; NE)

[1] vaheandmete kuupäev: 8. august 2016
[2] NE: mittehinnatav
[3] Progressioonivaba elulemuse mediaani ei saa hinnata
[4] Juhtumite esinemissagedus üldise elulemuse arvutamiseks oli 28% ja seega ei ole üldise elulemuse mediaanväärtus veel määratav

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama trametiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta melanoomi ja teiste pahaloomuliste kasvajate korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Trametiniib imendub suukaudse manustamise järgselt, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub keskmiselt 1,5 tundi pärast annuse manustamist. Ühekordse 2 mg tableti annuse keskmine absoluutne biosaadavus on 72% võrreldes intravenoosse (i.v.) mikroannusega. Pärast korduvate annuste manustamist suurenes trametiniibi ekspositsioon (C_{max} ja AUC) proportsionaalselt annusega. 2 mg üks kord ööpäevas manustamise järgselt olid püsiseisundi geomeetrilised keskmised C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ ja annuse-eelne kontsentratsioon vastavalt 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml ja 12,1 ng/ml madala maksimaalse:minimaalse kontsentratsiooni suhtega (1,8). Püsiseisundis oli interindividuaalne varieeruvus väike (< 28%).

Trametiniib kuhjub korduval igapäevasel manustamisel keskmise akumulatsiooni suhtega 6,0 2 mg üks kord ööpäevas manustatava annuse puhul. Püsiseisund saavutati 15. päevaks.

Trametiniibi ühekordse annuse manustamisel koos suure rasva- ja kalorisisaldusega einega vähenesid C_{max} ja AUC vastavalt 70% ja 10% võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Jaotumine

Trametiniibi seonduvus plasmavalkudega on 97,4%. Trametiniibi jaotusruumala pärast 5 µg intravenoosse mikroannuse manustamist on ligikaudu 1200 l.

Biotransformatsioon

In vitro ja *in vivo* uuringud näitasid, et trametiniib metaboliseerub peamiselt deatsetüleerimise teel üksinda või kombinatsioonis mono-oksügenisatsiooniga. Deatsetüleeritud metaboliit metaboliseerus edasi glükuronisatsiooni teel. CYP3A4 oksüdatsioon on vähemtähtis metabolismi rada. Deatsetüleerimist vahendavad karboksüülesteraasid 1b, 1c ja 2 ning võimalik on teiste hüdrolüütiliste ensüümide osalus.

Pärast trametiniibi ühekordsete ja korduvate annuste manustamist on muutumatul kujul trametiniib põhiline tsirkuleeriv komponent plasmas.

Eritumine

Keskmine terminaalne poolväärtusaeg pärast ühekordse annuse manustamist on 127 tundi (5,3 päeva). Trametiniibi i.v. plasmakliirens on 3,21 l/h.

Pika eliminatsiooni poolväärtusaja tõttu oli pärast radioloogiliselt märgistatud trametiniibi ühekordse suukaudse annuse manustamist lahusena kogu annuse eritumine vähene pärast 10-päevast kogumisperioodi (< 50%). Ravimiga seotud materjal eritus peamiselt roojaga (> 80% määratud radioaktiivsusest) ja vähemal määral uriiniga (≤ 19%). Alla 0,1% eritunud annusest leidus uriinis muutumatul kujul.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et vähesel määral suurenenud bilirubiinisisaldus ja/või ASAT aktiivsus (Riikliku Vähiinstituudi [NCI] klassifikatsiooni alusel) ei mõjuta oluliselt trametiniibi suukaudset kliirensit. Puuduvad andmed keskmise raskusega või raske maksakahjustuse kohta. Kuna metabolism ja sapiga eritumine on trametiniibi põhilised eliminatsiooni teed, peab mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele trametiniibi manustama ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Arvestades trametiniibi vähest eritumist neerude kaudu, ei ole neerukahjustusel tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju trametiniibi farmakokineetikale. Trametiniibi farmakokineetikat iseloomustati 223 trametiniibi kliinilistes uuringutes osalenud kerge neerukahjustusega patsiendil ja 35 keskmise raskusega neerukahjustusega patsiendil, kasutades populatsiooni farmakokineetilist analüüsi. Kergel ja keskmise raskusega neerukahjustusel ei ole mõju trametiniibi ekspositsioonile (< 6% kummaski rühmas). Puuduvad raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed (vt lõik 4.2).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud vanusel (vahemik 19...92 aastat) olulist kliinilist toimet trametiniibi farmakokineetikale. 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on ohutusandmeid saadud piiratud hulgal (vt lõik 4.8).

Rass

Puuduvad piisavad andmed, et hinnata rassi võimalikku mõju trametiniibi farmakokineetikale, sest ravimi kasutamise kliiniline kogemus piirdub europiidse rassi esindajatega.

Lapsed

Trametiniibi farmakokineetika hindamiseks lastel ei ole uuringuid läbi viidud.

Kehakaal ja sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et sugu ja kehakaal mõjutavad trametiniibi suukaudset kliirensit. Kuigi väiksematel naistel on ravimi ekspositsioon arvatavasti suurem kui suurema kehakaaluga meestel, ei ole need erinevused tõenäoliselt kliiniliselt olulised ning annuse kohandamine ei ole vajalik.

Ravimite koostoimed

Trametiniibi toime ravimeid metaboliseerivatele ensüümidele ja transporteritele: *in vitro* ja *in vivo* andmed näitavad, et trametiniib ei mõjuta tõenäoliselt teiste ravimite farmakokineetikat. *In vitro* uuringute põhjal ei ole trametiniib CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ja CYP3A4 inhibiitor. Leiti, et trametiniib on *in vitro* CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19 inhibiitor, CYP3A4 indutseerija ning transporterite OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp ja BCRP inhibiitor. Kuid madala annuse ja madala kliinilise süsteemse ekspositsiooni põhjal, võrreldes *in vitro* inhibeerimise või indutseerimise võimega, ei loeta trametiniibi nende ensüümide ega transporterite inhibiitoriks ega indutseerijaks *in vivo*, siiski võib tekkida BCRP substraatide mööduv inhibeerimine sooles (vt lõik 4.5).

Teiste ravimite toime trametiniibile: *in vivo* ja *in vitro* andmed näitavad, et teised ravimid ei mõjuta tõenäoliselt trametiniibi farmakokineetikat. Trametiniib ei ole CYP ensüümide ega transporterite BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 ja MATE1 substraat. Trametiniib on BSEP ja väljavoolu trasporter P-gp substraat *in vitro*. BSEP inhibeerimine ei mõjuta tõenäoliselt trametiniibi plasmakontsentratsiooni, kuid tugeval maksa P-gp inhibeerimisel ei saa välistada trametiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemist (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Trametiniibiga ei ole kartsinogeensusuuringuid läbi viidud. Trametiniib ei olnud genotoksiline uuringutes, mis hindasid pöördmutatsioone bakterites, kromosoomiaberratsioone imetajarakkudes ja mikrotuumade leidu rottide luuüdis.

Trametiniib võib kahjustada naiste fertiilsust. Korduvate annuste manustamise uuringutes täheldati tsüstiliste folliikulite leiu sagenemist ja kollaskeha vähenemist emastel rottidel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid AUC põhjal madalamad inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist.

Lisaks täheldati, et noortel rottidel, kes said trametiniibi, vähenes munasarjade kaal, viibis vähesel määral emaste loomade seksuaalse küpsuse saabumine (vaginaalne avanemine ning rinnanäärmes suurenenud terminaalsete lõpp-pungade esinemine) ning esines vähene emakaepiteeli hüpertroofia. Kõik need toimed olid ravi katkestamisel pöörduvad ning seetõttu omistatavad ravimi farmakoloogilisele toimele. Kuid kuni 13-nädalase kestusega rottide ja koerte toksilisuse uuringutes ei täheldatud raviga seotud toimeid meeste reproduktiivkudedes.

Embrüo/loote arengutoksilisuse uuringutes rottidel ja küülikutel põhjustas trametiniib emaslooma toksilisust ja arengutoksilisust. Rottidel vähenes loote kehakaal ja suurenes implantatsioonijärgne kaotus ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid madalamad või veidi kõrgemad kliinilistelt saavutatavast ekspositsioonist AUC väärtuste põhjal. Embrüo/loote arengutoksilisuse uuringus küülikutel täheldati loote kehakaalu langust, abortide sagenemist, mittetäieliku luustumise ja skeletivääraengute suurenenud esinemissagedust AUC-l põhinevate subkliiniliste ekspositsiooni väärtuste puhul.

Korduvate annuste uuringutes täheldati trametiniibi manustamise järgselt toimeid peamiselt nahas, seedetraktis, vereloomesüsteemis, luudes ja maksas. Enamus leidudest on pöörduvad pärast ravimi toime kadumist. Rottidel täheldati hepatotsellulaarset nekroosi ja transaminaaside aktiivsuse suurenemist pärast 8 nädalat kestnud ravi annustes ≥ 0,062 mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 0,8 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal).

Hiirtel täheldati südame löögisageduse aeglustumist, südame kaalu ja vasaku vatsakese funktsiooni langust ilma südame patohistoloogilise leiuta pärast 3 nädalat kestnud ravi annustes ≥ 0,25 mg/kg ööpäevas (see on ligikaudu 3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal). Täiskasvanud rottidel seostati paljude organite mineralisatsiooni seerumi fosforisisalduse tõusuga ning see oli tihedalt seotud südame, maksa ja neerude nekroosi ning kopsuverejooksuga ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid võrreldavad inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga. Rottidel täheldati kasvuplaadi hüpertroofiat ja luu ainevahetuse kiirenemist, kuid kasvuplaadi hüpertroofia ei arvata olevat kliiniliselt oluline täiskasvanud inimeste puhul. Rottidel ja koertel, kellel saavutati trametiniibi kliinilisest ekspositsioonist madalamad või sarnased väärtused, täheldati luuüdi nekroosi, lümfikoe atroofiat tüümuses ja sooles ning lümfikoe nekroosi lümfisõlmedes, põrnas ja tüümuses, mis võivad mõjutada immuunfunktsiooni. Noortel rottidel täheldati südame kaalu suurenemist ilma koepatoloogiata annustes 0,35 mg/kg/ööpäevas (see on ligikaudu 2 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal).

Trametiniib oli fototoksiline *in vitro* hiire fibroblastide 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake*) testis kliinilistest ekspositsiooni väärtustest oluliselt suuremate kontsentratsioonide puhul (IC_{50} 2,92 µg/ml, ≥ 130 korda suurem kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal), mis näitab, et trametiniibi kasutavatel patsientidel on fototoksilisuse risk väike.

Kombinatsioonis dabrafeniibiga

Uuringus koertel, milles kasutati 4 nädala jooksul tramentiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni, täheldati madalate plasmakontsentratsioonide juures seedetrakti toksilisust ja lümfikoe vähenemist tüümuses, võrreldes trametiniibi monoteraapiaga koertel. Muus osas olid toksilised toimed sarnased monoteraapia uuringutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tableti sisu
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüpromelloos (E464)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumlaurüülsulfaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti polümeerikate
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool
Kollane raudoksiid (E172)

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Tableti sisu
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Hüpromelloos (E464)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)
Naatriumlaurüülsulfaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Tableti polümeerikate
Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Polüetüleenglükool
Polüsorbaat 80 (E433)
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata pudel: 18 kuud
Avatud pudel: 30 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna.

Pärast avamist võib pudelit hoida 30 päeva temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lastekindla polüpropüleenkorgiga suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel. Pudel sisaldab kuivatusaine pakikest.

Pakendi suurused: Üks pudel sisaldab 7 või 30 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/14/931/001
EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/14/931/005
EU/1/14/931/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

30. juuni 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
http://www.ema.europa.eu.

II LISA

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Ühendkuningriik

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 0,5 mg trametiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab kuivatusainet, mitte eemaldada ega süüa.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/001	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/002	30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mekinist 0,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 0,5 mg trametiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 tabletti
30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C) originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/001	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/002	30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 2 mg trametiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 õhukese polümeerikattega tabletti
30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab kuivatusainet, mitte eemaldada ega süüa.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/005	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/006	30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

mekinist 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trametinibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 2 mg trametiniibile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

7 tabletti
30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2°C...8°C) originaalpudelis. Hoida pudel tihedalt suletuna.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/931/005	7 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/14/931/006	30 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Trametiniib (*Trametinibum*)

▼Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Mekinist ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Mekinist'i võtmist
3. Kuidas Mekinist'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Mekinist'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Mekinist ja milleks seda kasutatakse

Mekinist on ravim, mis sisaldab toimeainena trametiniibi. Seda kasutatakse ainsa ravimina või kombinatsioonis dabrafeniibi sisaldava ravimiga melanoomiks nimetatud nahavähi raviks, mis on levinud teistesse kehaosadesse või mida ei saa eemaldada operatsiooni teel. Mekinist'i kombinatsioonis dabrafeniibiga kasutatakse ka teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks.

Mõlemal vähil on eriline muutus (mutatsioon) BRAF geeni asendis V600. See geenimutatsioon võib olla vähi tekke põhjuseks. Teie ravim on suunatud muteerunud geeni poolt toodetavate valkude vastu ning aeglustab või peatab vähi arengu.

2. Mida on vaja teada enne Mekinist'i võtmist

Mekinist'i tohib kasutada ainult BRAF mutatsiooniga melanoomide ja mitteväikerakk-kopsuvähi raviks. Seetõttu testib arst teid enne ravi alustamist selle mutatsiooni suhtes.

Kui teie arst otsustab, et teid ravitakse Mekinist'i ja dabrafeniibi kombinatsiooniga, **lugege lisaks sellele infolehele hoolikalt ka dabrafeniibi pakendi infolehte.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Ärge võtke Mekinist'i:
- kui olete trametiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui arvate, et see kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arstiga. Arst peab olema teadlik sellest, kui teil:
- on **probleeme maksaga.** Arst võib selle ravimi kasutamise ajal võtta teilt vereproove maksatalitluse kontrollimiseks.
- on või on kunagi olnud **probleeme neerudega**.
- on või on kunagi olnud **probleeme kopsude või hingamisega.**
- on südameprobleemid, nagu südamepuudulikkus (mis võib põhjustada õhupuudust, lamades tekkivat hingamisraskust, labajalgade või säärte turset) või probleemid südamerütmiga. Arst kontrollib teie südametalitlust enne ravi ja ravi ajal.
- on silmaprobleemid, sealhulgas silma varustava veeni ummistus (võrkkesta veeni oklusioon) või silmaturse, mille põhjuseks võib olla vedelikupeetus (korioretinopaatia).

Enne, kui võtate Mekinist'i kombinatsioonis dabrafeniibiga, peab teie arst olema teadlik sellest, kui teil:
- **on olnud muud tüüpi vähk kui melanoom või mitteväikerakk-kopsuvähk**, sest Mekinist'i võtmise ajal võib teil olla suurem risk mitte-nahavähkide tekkeks.

Pidage nõu oma arstiga, kui arvate, et midagi eespool loetletust võib kehtida teie kohta.

Seisundid, millele on vaja tähelepanu pöörata

Mõnedel Mekinist'i võtvatel inimestel tekivad muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate teadma olulisi sümptomeid, millele tähelepanu pöörata.

Veritsus
Mekinist ja Mekinist kombinatsioonis dabrafeniibiga võib põhjustada tõsiseid veritsusi, sealhulgas ajus, seedetraktis (nagu maos, pärasooles või soolestikus), kopsudes ja teistes elundites, mis võib põhjustada surma. Sümptomite hulka võivad kuuluda:
- peavalud, pearinglus või nõrkustunne
- vere esinemine väljaheites või musta värvi väljaheide
- vere eritumine uriiniga
- maovalu
- vere köhimine või oksendamine

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Palavik
Mekinist'i võtmine või Mekinist'i võtmine koos dabrafeniibiga võib põhjustada palavikku, kuigi see on tõenäolisem kombinatsioonravi korral (vt ka lõik 4). Mõnedel juhtudel võivad palavikuga inimestel tekkida madal vererõhk, pearinglus või muud sümptomid.
Rääkige otsekohe oma arstile, kui teie kehatemperatuur tõuseb selle ravimi võtmise ajal üle 38,5ºC.

Südame häired
Mekinist võib põhjustada südameprobleeme või olemasolevate südameprobleemide halvenemist (vt ka „Südameprobleemid" lõigus 4) Mekinist'i koos dabrafeniibiga võtvatel inimestel.
Rääkige oma arstile, kui teil on mõni südamehaigus. Arst teeb teile enne ravi alustamist ja ravi ajal teste südametegevuse kontrollimiseks. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib südamepekslemise, -kloppimise või ebakorrapärase südametegevuse tunne või kui teil tekib pearinglus, väsimus, peapööritus, õhupuudus või jalgade turse. Vajadusel võib arst otsustada, et katkestab ravi või lõpetab selle üldse.

Nahamuutused, mis võivad viidata uuele nahavähile
Arst kontrollib teie nahka enne selle ravimi võtmise alustamist ja regulaarselt ravimi võtmise ajal. **Rääkige otsekohe oma arstile**, kui te märkate selle ravimi võtmise ajal või pärast ravi mingeid muutusi nahal (vt ka lõik 4).

Silmaprobleemid
Selle ravimi võtmise ajal peab arst tegema teile silmauuringu.
Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal silmade punetus ja ärritus, ähmane nägemine, silmavalu või muud nägemise muutused (vt ka lõik 4).
Mekinist võib põhjustada silmaprobleeme, kaasa arvatud pimedaksjäämist. Mekinist'i ei soovitata kasutada juhul, kui teil on kunagi olnud võrkkesta veeni sulgus. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal järgmised silmaprobleemide sümptomid: ähmane nägemine, nägemise kaotus või muud nägemise muutused, värvilised täpid silmade ees või halod (ähmase kontuuri nägemine esemete ümber). Vajadusel võib arst otsustada, et katkestab ravi või lõpetab selle üldse.

Maksaprobleemid
Mekinist'i võtmine või Mekinist'i võtmine koos dabrafeniibiga võib põhjustada maksaprobleeme, mis võivad viia tõsise haiguse väljakujunemiseni, nagu hepatiit ja maksapuudulikkus, mis võivad põhjustada surma. Teie arst jälgib teie seisundit regulaarselt. Maksatalitluse häirumisele võivad viidata järgmised nähud:
- söögiisu puudumine
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- naha ja silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi)
- uriini tume värvus
- nahasügelus

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Kopsu- või hingamisprobleemid
Rääkige oma arstile, kui teil esinevad probleemid kopsude või hingamisega, sealhulgas hingamisraskus, millega sageli kaasneb kuiv köha, õhupuudus ja väsimus. Teie arstil võib olla vaja enne ravimi võtmise alustamist teie kopsufunktsiooni kontrollida.

Lihasvalu
Mekinist võib põhjustada lihaskoe lagunemist (rabdomüolüüs). **Rääkige otsekohe oma arstile**, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest:
- lihasvalu
- tume uriin neerukahjustuse tagajärjel

Vajadusel võib teie arst otsustada ravi katkestada või täielikult lõpetada.

➔ **Lugege teavet „Võimalikud tõsised kõrvaltoimed" selle infolehe lõigus 4.**

Mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon)
Mekinist'i võtmine või Mekinist'i võtmine kombinatsioonis dabrafeniibiga võib suurendada sooleseina mulgustumise riski. Kui teil tekib ravi ajal tugev kõhuvalu, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

Lapsed ja noorukid
Mekinist'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, sest selle toime alla 18-aastastel inimestel on teadmata.

Muud ravimid ja Mekinist
Enne ravi alustamist teatage oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite kohta. Koostage nimekiri kasutatavatest ravimitest, et saaksite seda uue ravimi saamisel näidata oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.

Mekinist koos toidu ja joogiga
Tähtis on Mekinist'i võtta tühja kõhuga, sest toit muudab ravimi imendumist organismis (vt lõik 3).

Rasedus, imetamine ja viljakus
Mekinist'i ei soovitata kasutada raseduse ajal.
- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Mekinist võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui olete rasestuda võiv naine, peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit (kontratseptsiooni) Mekinist'i võtmise ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu.
- Hormoone sisaldavad rasestumisvastased preparaadid (tabletid, süstid või plaastrid) ei pruugi Mekinist'i võtmise ajal või kombinatsioonravi ajal (Mekinist ja ka dabrafeniib) olla piisavalt tõhusad. Raseduse vältimiseks Mekinist'i võtmise ajal peate kasutama mõnda muud usaldusväärset rasestumisvastast meetodit, näiteks barjäärimeetodeid (nt kondoom). Pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.
- Kui te rasestute Mekinist'i võtmise ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Mekinist'i ei soovitata kasutada imetamise ajal.
Ei ole teada, kas Mekinist'i koostisosad erituvad rinnapiima.
Kui te imetate või kavatsete imetada, teavitage sellest oma arsti. Mekinist'i võtmise ajal ei ole soovitatav last rinnaga toita. Te teete koos oma arstiga otsuse, kas võtta Mekinist'i või toita last rinnaga.

Viljakus – nii mehed kui naised
Mekinist võib kahjustada nii meeste kui naiste viljakust.

Mekinist'i võtmine koos dabrafeniibiga: Dabrafeniib võib pöördumatult vähendada mehe viljakust. Lisaks võib dabrafeniibi võtvatel meestel väheneda spermatosoidide arv ning pärast selle ravimi võtmise lõpetamist ei pruugi spermatosoidide arv normaliseeruda.

Enne dabrafeniibiga ravi alustamist küsige oma arstilt nõu võimaluste kohta, kuidas suurendada laste saamise võimalust tulevikus.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi toime kohta viljakusele, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Mekinist võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet. Hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest, kui tunnete väsimust või nõrkust, kui teil on probleeme nägemisega või kui teie energiatase on madal.
Nende kõrvaltoimete kirjeldused leiate teistest lõikudest (vt lõigud 2 ja 4). Lugege läbi kogu selles infolehes sisalduv teave.
Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Isegi teie haigus, haigusnähud ja raviolukord võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Mekinist'i võtta

Võtke Mekinist'i alati täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta
Võetuna kas ainsa ravimina või kombinatsioonis dabrafeniibiga on Mekinist'i tavaline annus üks 2 mg tablett üks kord ööpäevas. Kombinatsioonis Mekinist'iga on dabrafeniibi soovitatav annus 150 mg kaks korda ööpäevas.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et peate võtma väiksemat annust.

Ärge võtke Mekinist'i rohkem kui teie arst on soovitanud, sest selle tagajärjel võib suureneda kõrvaltoimete tekkeoht.

Kuidas ravimit võtta
Neelake tablett tervelt koos klaasitäie veega.
Võtke Mekinist'i üks kord ööpäevas tühja kõhuga (vähemalt üks tund enne või 2 tundi pärast sööki). See tähendab, et:
- pärast Mekinist'i võtmist peate olema vähemalt tund aega söömata või
- pärast söömist peate ootama vähemalt 2 tundi, enne kui võtate Mekinist'i.

Võtke Mekinist'i iga päev ligikaudu samal kellaajal.

Kui te võtate Mekinist'i rohkem kui ette nähtud
Kui te võtate liiga palju Mekinist'i tablette, küsige nõu oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt. Võimalusel näidake neile Mekinist'i pakendit koos käesoleva infolehega.

Kui te unustate Mekinist'i võtta
Kui annuse võtmine on hilinenud vähem kui 12 tundi, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb.
Kui annuse võtmine on hilinenud üle 12 tunni, jätke see annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake tableti võtmist tavapärastel aegadel.
Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Mekinist'i võtmise
Võtke Mekinist'i senikaua, kui arst soovitab. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi Mekinist'i võtmise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekri**ga.**

Kuidas võtta Mekinist'i koos dabrafeniibiga
- Võtke Mekinist'i koos dabrafeniibiga täpselt nii, nagu arst, meditsiiniõde või apteeker on teile selgitanud. Ärge muutke annust ega lõpetage ravi Mekinist'i või dabrafeniibiga, kui teie arst, meditsiiniõde või apteeker ei ole seda soovitanud.
- Võtke **Mekinist'i üks kord ööpäevas** ja **dabrafeniibi kaks korda ööpäevas.** Püüdke sisse seada harjumus, et võtate mõlemat ravimit iga päev samal ajal. Mekinist'i tuleks võtta **kas** koos dabrafeniibi hommikuse **või** õhtuse annusega. Dabrafeniibi annused tuleb võtta umbes 12-tunnise vahega.
- Võtke Mekinist'i ja dabrafeniibi tühja kõhuga, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki. Võtke ravimid sisse tervelt koos klaasitäie veega.
- Kui te unustate Mekinist'i või dabrafeniibi annuse võtmata, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb. Jätke unustatud annused võtmata ja võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal:
  - kui üks kord ööpäevas võetava Mekinist'i järgmise plaanilise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 12 tundi.
  - kui kaks korda ööpäevas võetava dabrafeniibi järgmise plaanilise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 6 tundi.

- Kui te võtate liiga palju Mekinist'i või dabrafeniibi, võtke otsekohe ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Võimalusel võtke Mekinist'i tabletid ja dabrafeniibi kapslid endaga kaasa. Võimalusel näidake neile Mekinist'i ja dabrafeniibi pakendit koos vastava infolehega.
- Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et peate võtma Mekinist'i ja dabrafeniibi väiksemaid annuseid. Võtke Mekinist'i ja dabrafeniibi täpselt sellistes annustes, nagu teie arst, meditsiiniõde või apteeker on soovitanud.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud kõrvaltoimed ainult Mekinist'i võtvatel patsientidel

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Südameprobleemid
Mekinist võib mõjutada südame pumpamisvõimet. See tekib suurema tõenäosusega olemasoleva südamehaigusega inimestel. Mekinist'i võtmise ajal kontrollitakse teid võimalike südameprobleemide suhtes. Südameprobleemide nähud ja sümptomid on järgmised:
- südamekloppimise, -pekslemise või ebakorrapärase südametegevuse tunne
- pearinglus
- väsimus
- peapööritus
- õhupuudus
- jalgade turse

Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, kas esmakordselt või süveneb, **teavitage oma arsti** niipea kui võimalik.

Kõrge vererõhk
Mekinist võib põhjustada esmakordset vererõhu tõusu (hüpertensioon) või hüpertensiooni süvenemist. Arst või meditsiiniõde kontrollib Mekinist-ravi ajal teie vererõhku. Kui teil tekib kõrge vererõhk, vererõhu tõus süveneb või teil tekib tugev peavalu, peapööritus või pearinglus, helistage otsekohe oma arstile või meditsiiniõele.

Verejooksud
Mekinist võib põhjustada tõsiseid verejookse, eriti aju- või maoverejooksu. Kui teil tekivad ebatavalised verejooksunähud, helistage otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, sest vajate kohest arstiabi. Nendeks nähtudeks on muuhulgas:
- peavalu, pearinglus või nõrkus
- vere või verehüüvete köhimine
- veriokse või „kohvipaksu" meenutav okse
- punane või must tõrvataoline väljaheide

Silma (nägemise) probleemid
Mekinist võib põhjustada silmaprobleeme. Mekinist'i ei soovitata kasutada juhul, kui teil on kunagi olnud võrkkesta veeni sulgus. Arst võib suunata teid enne Mekinist'i võtmist ja võtmise ajal silmauuringule. Arst võib paluda teil Mekinist'i võtmine lõpetada või suunata teid spetsialisti konsultatsioonile, kui teil tekivad järgmised nägemise muutused:
- nägemise kaotus
- silmade punetus ja ärritus
- värvilised täpid silmade ees
- halo (ähmase kontuuri nägemine esemete ümber)
- ähmane nägemine

Nahamuutused
Kui te märkate selle ravimi võtmise ajal nahamuutuste teket, palun rääkige sellest oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele esimesel võimalusel.

Kuni kolmel Mekinist'i koos dabrafeniibiga võtval inimesel sajast võib tekkida erinevat tüüpi nahavähk, mida nimetatakse *naha lamerakk-kartsinoomiks*. Teistel võib tekkida nahavähk, mida nimetatakse *basaalrakk-kartsinoomiks*. Need nahamuutused on tavaliselt paiksed ja need saab eemaldada kirurgilisel teel ning ravi Mekinist'i ja dabrafeniibiga saab jätkata ilma katkestamata.

Mõned Mekinist'i koos dabrafeniibiga võtvad inimesed võivad märgata ka uute melanoomide teket. Need melanoomid eemaldatakse tavaliselt operatsiooni teel ning ravi Mekinist'i ja dabrafeniibiga saab jätkata ilma katkestamata.

Arst kontrollib teie nahka enne dabrafeniibi võtmise alustamist, seejärel kord kuus selle ravimi võtmise ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Selle eesmärk on avastada uusi nahavähke.

Arst uurib regulaarselt ka teie pea- ja kaelapiirkonda, suuõõnt ja lümfisõlmesid ning teeb rindkere- ja kõhupiirkonna kompuutertomograafia (KT) uuringu. Samuti võidakse teile teha vereanalüüsid. Nende uuringute eesmärk on kontrollida teid mõne muu vähi, sh lamerakk-kartsinoomi tekke suhtes. Enne ravi ja ravi lõppedes on soovitatav teha ka vaagnauuringud (naistele) ja pärakupiirkonna uuring.

Mekinist ainsa ravimina või kombinatsioonis dabrafeniibiga võib põhjustada löövet või aknetaolist löövet. Järgige oma arsti juhiseid, mida teha lööbe vältimiseks. Kui teil tekivad mõned neist sümptomitest esmakordselt või kui need süvenevad, teavitage oma arsti või meditsiiniõde niipea kui võimalik.
Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib tõsine nahalööve koos järgmiste sümptomitega: villid nahal, villid või haavandid suus, naha koorumine, palavik, näo või jalataldade punetus või turse.

Kui teil tekib nahalööve või nahalööve süveneb, **teavitage oma arsti või meditsiiniõde niipea kui võimalik.**

Lihasvalu
Mekinist võib põhjustada lihaskoe lagunemist (rabdomüolüüs). Rääkige oma arstile või meditsiiniõele, kui teil tekivad esmakordselt või süvenevad järgmised sümptomid, sealhulgas:
- lihasvalu
- neerukahjustusest tingitud tume uriin

Kopsu- või hingamisprobleemid
Mekinist võib põhjustada kopsupõletikku (pneumoniit või interstitsiaalne kopsuhaigus). Teavitage oma arsti või meditsiiniõde, kui teil tekivad uued kopsu- või hingamisprobleemide sümptomid või need süvenevad, sealhulgas:
- õhupuudus
- köha
- väsimus

Teised kõrvaltoimed, mis võivad esineda võttes Mekinist'i ainsa ravimina:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Verejooks erinevates kehapiirkondades, mis võib olla kerge või tõsine
- Köha
- Õhupuudus
- Kõhulahtisus
- Iiveldus, oksendamine
- Kõhukinnisus
- Kõhuvalu

- Suukuivus
- Nahalööve, aknetaoline lööve, näo punetus, naha kuivus või sügelus (vt ka „Nahamuutused“ eespool lõigus 4)
- Ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine
- Energiapuudus või nõrkus- või väsimustunne
- Käte või jalgade turse (perifeersed tursed)
- Palavik

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides
- Maksanäitajate kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):
- Karvafolliikulite põletik nahas
- Küünekahjustused, näiteks küünelooži muutused, küünevalu, küünevalli põletik ja turse
- Nahainfektsioon (tselluliit)
- Nahalööve koos mädavillidega (vt ka „Nahamuutused“ eespool lõigus 4)
- Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- Dehüdratsioon (vee- või vedelikukaotus)
- Ähmane nägemine
- Silmaümbruse turse
- Nägemisprobleemid (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4)
- Südame pumpamisvõime muutused (vasaku vatsakese düsfunktsioon) (vt ka „Südameprobleemid“ eespool lõigus 4)
- Normist väiksem südamelöögisagedus ja/või südamelöögisageduse vähenemine
- Piirdunud koeturse
- Kopsupõletik (pneumoniit või interstitsiaalne kopsuhaigus)
- Suu valulikkus või haavandid suus, limaskestapõletik
- Punetus, naha lõhenemine või pragunemine
- Käte ja jalgade punetus, valu
- Näo turse
- Limaskestapõletik
- Nõrkustunne

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:
- Punaste vereliblede arvu langus (aneemia), kõrvalekalded kreatiinfosfokinaasi (ensüüm, mida leidub põhiliselt südames, ajus ja skeletilihastes) analüüsis

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):
- Vedeliku lekkimisest tingitud turse silmas (korioretinopaatia) (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4)
- Turse silmapõhja närvide ümbruses (papillödeem) (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4)
- Valgustundliku membraani (võrkkesta) eraldumine allasetsevate kihtide küljest silmapõhjas (võrkkesta irdumine) (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4)
- Võrkkesta veeni sulgus (vt ka „Silma (nägemise) probleemid“ eespool lõigus 4)
- Südame pumpamisvõime langus, mis põhjustab õhupuudust, tugevat väsimust ning pahkluude piirkonna ja jalgade turset (südamepuudulikkus)
- Mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon)
- Soolepõletik (koliit)
- Lihaskoe lagunemine, mis võib põhjustada lihasvalu ja neerukahjustust (rabdomüolüüs)

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimed, mis võivad esineda võttes Mekinist'i koos dabrafeniibiga

Kui te võtate Mekinist'i koos dabrafeniibiga, võivad teil tekkida mis tahes ülal loetletud kõrvaltoimetest, kuigi nende esinemissagedus võib muutuda (suureneda või väheneda).

Samuti võivad teil tekkida all loetletud **täiendavad kõrvaltoimed dabrafeniibi võtmise tõttu** koos Mekinist'iga.

Rääkige sellest otsekohe oma arstile, kui teil tekivad mis tahes loetletud sümptomitest, kas esmakordselt või nende süvenemisel.

Lugege dabrafeniibi pakendi infolehte täpsustava teabe saamiseks kõrvaltoimete kohta, mis võivad teil tekkida selle ravimi võtmisel.

Kõrvaltoimed, mis võivad teil tekkida Mekinist'i võtmisel koos dabrafeniibiga on järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st):
- Kuseteede põletik
- Nina- ja kurgupõletik
- Söögiisu vähenemine
- Peavalu
- Pearinglus
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Verejooks erinevates kehapiirkondades, mis võib olla kerge või tõsine (*hemorraagia*)
- Köha
- Kõhuvalu
- Kõhukinnisus
- Kõhulahtisus
- Iiveldus, oksendamine
- Lööve, nahakuivus, sügelus, naha punetus
- Liigesvalu, lihasvalu või valu jala- või käelabades
- Lihasspasmid
- Energiapuudus, nõrkustunne
- Külmavärinad
- Jala- või käelabade turse (perifeersed tursed)
- Palavik

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad verenäitajates
- Vere valgeliblede arvu vähenemine
- Maksanäitajate kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st):
- Nahanähud, sealhulgas nahapõletik (tselluliit), karvafolliikulite põletik, küünekahjustused, näiteks küünelooži muutused, küünevalu, küünevalli põletik ja turse, nahalööve koos mädavillidega, naha lamerakk-kartsinoom (teatud tüüpi nahavähk), papilloom (nahakasvaja tüüp, mis on tavaliselt kahjutu), soolatüükalaadsed moodustised (vt ka „Nahamuutused" eespool lõigus 4)
- Dehüdratsioon (vee- või vedelikupuudus organismis)
- Ähmane nägemine, probleemid nägemisteravusega
- Südametöö nõrgenemine
- Madal vererõhk (hüpotensioon)
- Paikne kudede turse

- Õhupuudus
- Kopsupõletik (pneumoniit)
- Suukuivus
- Suuvalu või suuhaavandid, limaskestapõletik
- Aknelaadsed probleemid
- Naha pindmise kihi paksenemine (hüperkeratoos), paksenenud, ketendavad või koorikuga kaetud nahalaigud (aktiinkeratoos), naha lõhenemine või pragunemine
- Ülemäärane higistamine, öine higistamine
- Ebaharilik juuste väljalangemine või hõrenemine
- Käte ja jalgade punetus, valu
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit)
- Neerupuudulikkus
- Limaskestapõletik
- Gripilaadne haigus
- Näoturse

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad verenäitajates
- Vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vereliistakute (vererakud, mis aitavad verel hüübida) ja üht tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia)
- Vere naatriumisisalduse vähenemine (hüponatreemia) või vere fosfaadisisalduse vähenemine (hüpofosfateemia)
- Veresuhkrusisalduse suurenemine
- Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine, s.o ensüüm, mida leidub peamiselt südames, ajus ja skeletilihastes
- Mõnede maksas toodetud ühendite (ensüümid) sisalduse suurenemine

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st):
- Uue nahavähi (melanoomi) ilmnemine
- Nahanäsad
- Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- Silmamuutused, sealhulgas vedeliku kogunemisest tingitud turse silmas (korioretinopaatia), silmapõletik (uveiit), valgustundliku kihi eemaldumine silma tagaosas (võrkkestas) selle alumistest kihtidest (võrkkesta irdumine) ning turse silmaümbruses
- Normist väiksem südamelöögisagedus ja/või südamelöögisageduse vähenemine
- Kõhunäärmepõletik
- Mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon)
- Soolepõletik (koliit)
- Neerupõletik

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):
- Südamelihasepõletik (müokardiit), mis võib põhjustada õhupuudustunnet, palavikku, südamepekslemist ja valu rinnus.

Kõrvaltoimetest teavitamine
Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Mekinist'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega (Kõlblik kuni:/EXP), mis on märgitud pudeli sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.
Hoida pudel tihedalt suletuna. Pudelis on kuivatusaine väikeses silindrikujulises ümbrises. Kuivatusainet ei tohi pudelist eemaldada ega süüa.
Pudelit ei tohi hoida väljaspool külmkappi üle 30 päeva.
Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Mekinist sisaldab

- Toimeaine on trametiniib. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab trametiniibdimetüülsulfoksiidi, mis vastab 0,5 mg või 2 mg trametiniibile.
- Teised koostisosad on
  - Tablett: mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), hüpromelloos (E464), kroskarmelloosnaatrium (E468), magneesiumstearaat (E470b), naatriumlaurüülsulfaat ja kolloidne ränidioksiid (E551).
  - Polümeerikate: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), polüetüleenglükool, kollane raudoksiid (E172) (0,5 mg tabletid), polüsorbaat 80 (E433) ja punane raudoksiid (E172) (2 mg tabletid).

Kuidas Mekinist välja näeb ja pakendi sisu

Mekinist 0,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased, modifitseeritud ovaalsed, kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „GS“ ja vastasküljele „TFC“.

Mekinist 2 mg õhukese polümeerikattega tabletid on roosad, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „GS“ ja vastasküljele „HMJ“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on läbipaistmatutes valgetes plastpudelites, mis on varustatud keeratava plastkorgiga.

Pudelites on ka kuivatusaine silikageel väikeses silindrikujulises ümbrises. Kuivatusaine peab jätma pudelisse ja seda ei tohi süüa.

Üks pudel sisaldab 7 või 30 tabletti.

Müügiloa hoidja
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ühendkuningriik

Tootja
Glaxo Wellcome, S.A., Avd. Extremadura, 3, 09400, Aranda De Duero, Burgos, Hispaania
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Ühendkuningriik
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

България
Novartis Pharma Services Inc.
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
Novartis Pharma Services Inc.
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

Lietuva
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

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

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

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

Latvija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom
Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: http://www.ema.europa.eu.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.