

Mekinist

Trametinib

Postać i skład:

Tabletki powlekane. Jedna tabletka zawiera 0,5 mg lub 2 mg trametynibu (w postaci solwatu z dimetylosulfotlenkiem).

Wskazania:

Czerniak

Trametinib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600.

Nie wykazano skuteczności klinicznej monoterapii trametynibu u pacjentów, u których wystąpiła progresja podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF.

Adjuwantowe leczenie czerniaka

Trametinib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

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

Zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*, DTC)

Trametinib w skojarzeniu z dabrafenibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym zróżnicowanym rakiem tarczycy z mutacją BRAF V600E, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive iodine, RAI) lub niekwalifikującym się do takiego leczenia, u których nastąpiła progresja podczas lub po uprzedniej terapii systemowej (dobór pacjentów w oparciu o biomarker, patrz ChPL).

Dawkowanie:

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

Dobór pacjentów

Przed podaniem trametynibu, u pacjentów należy potwierdzić obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie przy użyciu wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD), posiadającego znak CE, właściwego dla zamierzonego celu. Jeśli IVD posiadający znak CE nie jest dostępny, alternatywnie należy użyć zwalidowanego testu.

Dawkowanie: U dorosłych zalecana dawka trametynibu wynosi 2 mg raz na dobę, niezależnie od masy ciała.

U młodzieży (w wieku od 12 do <18 lat) z czerniakiem zalecana dawka trametynibu zależy od masy ciała:

- 1 mg trametynibu raz na dobę dla pacjentów o masie ciała od 26 do 37 kg
- 1,5 mg trametynibu raz na dobę dla pacjentów o masie ciała od 38 do 50 kg
- 2 mg trametynibu raz na dobę dla pacjentów o masie ciała 51 kg lub większej

Zalecana dawka trametynibu w tabletkach powlekanych u pacjentów z masą ciała poniżej 26 kg nie została ustalona.

Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) dabrafenibu, aby uzyskać informacje o zalecanej dawce dabrafenibu podczas leczenia skojarzonego z trametynibem.

Czas trwania leczenia: Leczenie trametynibem należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności.

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

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

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

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

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

Tabela 1: Zalecane zmniejszanie dawek trametynibu

Dawka	Dorośli	Młodzież		
		Masa ciała 26 do 37 kg	Masa ciała 38 do 50 kg	Masa ciała ≥51 kg
Zalecana dawka początkowa	2 mg raz na dobę	1 mg raz na dobę	1,5 mg raz na dobę	2 mg raz na dobę
1-sze zmniejszenie dawki	1,5 mg raz na dobę	0,5 mg raz na dobę	1 mg raz na dobę	1,5 mg raz na dobę
2-gie zmniejszenie dawki	1 mg raz na dobę	NA	0,5 mg raz na dobę	1 mg raz na dobę
NA = Nie dotyczy Nie zaleca się dostosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę u dorosłych i młodzieży o masie ciała ≥51 kg.				

*Wskazówki dotyczące dawkowania w monoterapii dabrafenibem, patrz ChPL dabrafenibu, Dawkowanie i sposób podawania

Tabela 2: Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych (z wyłączeniem gorączki)

Stopień (CTCAE)*	Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu
	Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia.
Stopień 4	Całkowicie przerwać leczenie lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0-1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom przy ponownym rozpoczynaniu leczenia.

* Nasilenie klinicznych zdarzeń niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTC-AE)

Gdy działania niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawek z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka trametynibu nie powinna być większa niż zalecana dawka początkowa wskazana w Tabeli 1.

Gorączka

Jeśli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38^{\circ}\text{C}$, leczenie należy przerwać (leczenie trametynibem, gdy lek jest stosowany w monoterapii oraz leczenie trametynibem i dabrafenibem, gdy są one stosowane w skojarzeniu). W przypadku nawrotu leczenia można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Należy ocenić stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i w razie konieczności, leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką. Trametynib lub trametynib i dabrafenib stosowane w skojarzeniu

należy wznowić, jeśli u pacjenta nie występują objawy od co najmniej 24 godzin (1) podając taką samą dawkę lub (2) redukując dawkę o jeden poziom, jeśli gorączka nawraca i (lub) towarzyszą jej inne ciężkie objawy, w tym odwodnienie, hipotonia lub niewydolność nerek.

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

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

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

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

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory: Leczenie trametynibem należy przerwać u pacjentów, u których wystąpi bezobjawowe, bezwzględne zmniejszenie LVEF o >10% w stosunku do wartości wyjściowej i objętość frakcji wyrzutowej będzie poniżej dolnej granicy normy (DGN) obowiązującej w danej instytucji. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. Po powrocie wartości LVEF do normy można wznowić leczenie trametynibem, ale dawkę należy zmniejszyć o jeden poziom i ściśle obserwować pacjenta.

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

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

Tabela 3. Zalecana modyfikacja dawkowania trametynibu w przypadku RPED

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

	trametynibu na dobę.
RPED 2.-3. stopnia nieustępujące co najmniej do stopnia 1. w ciągu 3 tygodni	Całkowicie zaprzestać leczenia trametynibem

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

Szczególne populacje pacjentów

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

Zaburzenia czynności wątroby: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostępne dane z badania farmakologii klinicznej wskazują na ograniczony wpływ umiarkowanych do ciężkich zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję na trametynib. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

Rasa: Zgromadzono ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności trametynibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce trametynibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma konieczności dostosowywania dawki trametynibu u pacjentów rasy żółtej.

Osoby w podeszłym wieku: Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku >65 lat.

Częstsze modyfikacje dawkowania (patrz Tabele 1 i 2 powyżej) mogą być konieczne u pacjentów w wieku >65 lat.

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności trametynibu w postaci tabletek powlekanych u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat), z wyjątkiem młodzieży w wieku od 12 lat z czerniakiem. Dane kliniczne nie są dostępne. Badania na młodych osobnikach zwierząt wykazały występowanie działań niepożądanych trametynibu, których nie obserwowano u osobników dorosłych.

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

Zaleca się przyjmowanie dawki trametynibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Gdy trametynib i dabrafenib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu trametynibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

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

Przeciwwskazania:

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz ChPL).

Środki ostrożności/ostrzeżenia:

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

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

Trametynib w monoterapii w porównaniu z inhibitorami BRAF: Stosowanie trametynibu w monoterapii nie było porównywane ze stosowaniem inhibitora BRAF w badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600. Na podstawie porównania różnych badań, dane dotyczące przeżycia całkowitego i czasu przeżycia bez progresji wskazują na zbliżoną skuteczność trametynibu i inhibitorów BRAF; całkowity odsetek odpowiedzi był jednak mniejszy u pacjentów leczonych trametynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF.

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

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

Nowotwory złośliwe skóry:

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

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

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

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

Zmniejszenie LVEF / zaburzenia czynności lewej komory: W trakcie leczenia trametynibem zgłaszano zmniejszenie LVEF, gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem.

W badaniach klinicznych średni czas do wystąpienia pierwszego epizodu zaburzeń czynności lewej komory serca, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy.

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

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

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

Należy przerwać leczenie (trametynibem, gdy lek jest stosowany w monoterapii oraz trametynibem i dabrafenibem, gdy są one stosowane w skojarzeniu), jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38^{\circ}\text{C}$. W przypadku nawrotu leczenie można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki leczenie można wznowić. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć leczenie od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione.

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

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

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

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

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

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

Wysypka: W badaniach z trametynibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 27% pacjentów, gdy trametynib jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki.

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

Niewydolność nerek: U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych obserwowano niewydolność nerek. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu.

Zapalenie trzustki: U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem w badaniach klinicznych zgłaszano zapalenie trzustki. Należy zapoznać się z ChPL dabrafenibu.

Zdarzenia dotyczące wątroby: W badaniach klinicznych trametynibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano działania niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby: Z uwagi na to, że metabolizm i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji trametynibu, należy zachować ostrożność podczas podawania trametynibu pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

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

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

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne. Należy zachować ostrożność stosując trametynib w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z czynnikami ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, w tym z zapaleniem uchyłka w wywiadzie,

przerzutami w obrębie przewodu pokarmowego i jednoczesnym przyjmowaniem produktów leczniczych o znanym ryzyku perforacji przewodu pokarmowego.

Sarkoidoza

U pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem notowano przypadki sarkoidozy, obejmującej najczęściej skórę, płuca, oczy i węzły chłonne. W większości przypadków nie przerywano leczenia trametynibem i dabrafenibem. Jeśli rozpoznano sarkoidozę, należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Ważne jest, aby nie pomylić sarkoidozy z progresją choroby.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie trametynibu i dabrafenibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

Zespół rozpadu guza (TLS)

Występowanie TLS, który może być śmiertelny, miało miejsce w przebiegu leczenia trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.8). Czynniki ryzyka TLS obejmują dużą masę guza, współistniejącą przewlekłą niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny odczyn moczu. Pacjenci z czynnikami ryzyka TLS powinni być bardzo dokładnie kontrolowani i należy rozważyć u nich profilaktyczne nawodnienie. TLS należy leczyć niezwłocznie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Nasilenie toksyczności radioterapii

U pacjentów poddawanych napromienianiu przed, w czasie i po leczeniu trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych (ang. radiation recall) lub zwiększenie wrażliwości na radioterapię. Większość przypadków dotyczyła powikłań skórnych, ale obserwowano także powikłania dotyczące innych narządów, w tym rdzenia kręgowego (patrz ChPL). Należy zachować ostrożność stosując trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem jednocześnie lub sekwencyjnie z radioterapią.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo monoterapii trametynibem oceniano w zbiorczej populacji pochodzącej z badań MEK114267, MEK113583 oraz MEK111054, w których uczestniczyło 329 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Spośród tych pacjentów, 211 leczono trametynibem z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w ramach otwartego, randomizowanego badania fazy III, MEK114267 (METRIC).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi trametynibu (częstość występowania $\geq 20\%$) były wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęki obwodowe, nudności i trądzikowe zapalenie skóry.

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1 188 dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF V600 lub z czerniakiem z przerzutami, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe), z zaawansowanym NDRP i z zaawansowanym DTC leczonych trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Średni czas trwania leczenia wyniósł 16 miesięcy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, wysypka, dreszcze, biegunka, ból głowy, bóle stawów, wymioty, kaszel, krwotok i obrzęki obwodowe.

Działania niepożądane związane z trametynibem, obserwowane w badaniach klinicznych i w ramach nadzoru w okresie po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono poniżej w odniesieniu do trametynibu w

monoterapii oraz trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem. Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często $\geq 1/10$, Często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, Niezbyt często $\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$, Rzadko $\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$, Bardzo rzadko $< 1/10\,000$, Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane trametynibu w monoterapii:

Bardzo często: nadciśnienie tętnicze, krwotok^e, kaszel, duszność, biegunka, nudności, wymioty, zaparcia, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wysypka, trądzikowe zapalenie skóry, suchość skóry, świąd, łysienie, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. **Często:** zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, wysypka krostkowa, niedokrwistość, nadwrażliwość^a, odwodnienie, neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa), niewyraźne widzenie, obrzęk okołocodołowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia czynności lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory, bradykardia, obrzęk limfatyczny, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, rumień, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pęknięcia skóry, spierzchnięcie skóry, obrzęk twarzy, stan zapalny błony śluzowej, astenia, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. **Niezbyt często:** chorioretinopatia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, odwarstwienie siatkówki, niedrożność naczyń żylnych siatkówki, niewydolność serca, śródmiąższowa choroba płuc, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie okrężnicy, rabdomioliza.

Częstość nieznana: blok przedsionkowo-komorowy^b.

^a Może przebiegać z objawami takimi jak: gorączka, wysypka, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych i zaburzenia widzenia

^b W tym blok przedsionkowo-komorowy zupełny.

^c Zdarzenia obejmują: krwawienie z nosa, obecność krwi w kale, krwawienie z dziąseł, krwimocz, krwawienie z odbytnicy, guzków krwawniczych, żołądka, pochwy, spojówek i krwawienie pooperacyjne.

Działania niepożądane trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem:

Bardzo często: zapalenie części nosogardzieli, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok^f, kaszel, ból brzucha^g, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość skóry, świąd, wysypka, zaczerwienienie, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból stawów, ból mięśni, ból kończyny, skurcze mięśniⁱ, uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)^j, choroba grypopodobna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zakażenie układu moczowego, neutropenia, niedokrwistość.

Często:, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zaznokcica, wysypka krostkowa, rak płaskonabłonkowy skóry^a, brodawczak^b, brodawka łojotokowa, małopłytkowość, leukopenia, odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa), nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego, obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych, nieinfekcyjne zapalenie płuc, duszność, suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, uogólnione złuszczone zapalenie skóry^h, rogowacenie starcze, nocne poty, nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, reakcja nadwrażliwości na światło, zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, nasilenie toksyczności radioterapii, niewydolność nerek, uszkodzenie nerek.

Niezbyt często: nowy czerniak pierwotny^c, włókniaki starcze, nadwrażliwość^d, sarkoidoza, chorioretinopatia, odwarstwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu, niewydolność serca, dysfunkcja lewej

komory, blok przedsionkowo-komorowy^e, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, rabdomioliza. **Rzadko:** limfocytoza hemofagocytarna, choroba śródmiąższowa, zapalenie nerek. **Częstość nieznana:** zespół rozpadu guza, zapalenie mięśnia sercowego, zespół Stevensona-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, reakcje skórne związane z tatuażem.

^aRak płaskonabłonkowy skóry (cu SCC): SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak

kolczystokomórkowy

^b Brodawczak, brodawczak skóry

^c Czerniak złośliwy i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w nieokreślonym stadium zaawansowania

^d W tym nadwrażliwość na leki

^e W tym blok przedsionkowo-komorowy zupełny

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

^g W tym ból nadbrzusza i podbrzusza

^h W tym złuszczenie skóry

ⁱ Skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

^j Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) było zgłaszane tylko w populacji dzieci i młodzieży.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

Krwotok: U pacjentów przyjmujących trametynib w monoterapii i w skojarzeniu z dabrafenibem występowały zdarzenia krwotoczne, w tym zdarzenia rozległego krwotoku i krwotoki śmiertelne. Większość krwawień miała nasilenie łagodne. W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa, leczonej trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem, śmiertelne krwotoki śródczaszkowe wystąpiły u <1% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia zdarzeń krwotocznych wśród pacjentów stosujących leczenie skojarzone trametynibem z dabrafenibem wyniosła 94 dni w badaniach III fazy z czerniakiem i 75 dni w badaniu z NDRP u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leczenie przeciwnowotworowe.

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

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / zaburzenia czynności lewej komory: W przebiegu leczenia trametynibem, gdy lek był stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem, zgłaszano zmniejszenie LVEF. W badaniach klinicznych średni czas do pierwszego wystąpienia zaburzeń czynności lewej komory, niewydolności serca i zmniejszenia LVEF wynosił między 2 a 5 miesięcy. W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymującej trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem zmniejszoną LVEF zgłaszano u 8% pacjentów, przy czym większość przypadków przebiegała bezobjawowo i była odwracalna. Pacjenci z LVEF poniżej przyjętej w danym ośrodku dolnej granicy normy nie byli włączani do badań klinicznych z trametynibem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z zaburzeniami mogącymi pogarszać czynność lewej komory serca.

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

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

Nadciśnienie tętnicze: Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem trametynibu w monoterapii lub w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z wcześniejszym

nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.

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

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

Wysypka: W zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa w badaniach z trametynibem stosowanym w monoterapii obserwowano wysypkę u około 60% pacjentów oraz u około 27% pacjentów w badaniach z leczeniem skojarzonym trametynibem z dabrafenibem. W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie było konieczne przerwanie leczenia ani zmniejszenie dawki.

Rabdomioliza: U pacjentów leczonych trametynibem w monoterapii lub w kombinacji z dabrafenibem obserwowano rabdomiolizę. Objawy rabdomiolizy wymagają odpowiedniej oceny klinicznej i leczenia.

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania trametynibu w tabletkach powlekanych nie było oceniane w prospektywnych badaniach klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z czerniakiem. W opublikowanym włoskim badaniu retrospektywnym z udziałem 6 uczestników z populacji dzieci i młodzieży z zaawansowanym czerniakiem z mutacją BRAF V600 leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 5.1), najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi była gorączka i zwiększona aktywność kinazy kreatynowej. U dwóch nastoletnich pacjentów wystąpiło bezobjawowe zmniejszenie LVEF o ponad 10%, które ustąpiło po czasowym przerwaniu stosowania trametynibu i obaj pacjenci wznowili stosowanie trametynibu w zmniejszonej dawce bez dalszych działań kardi toksycznych.

W badaniach klinicznych nad innymi wskazaniami profil bezpieczeństwa stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem u dzieci i młodzieży był w znacznej mierze spójny z wcześniej ustalonym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) zgłaszano wyłącznie w populacji dzieci i młodzieży. Został on zgłoszony jako działanie niepożądane u 15% nastoletnich pacjentów, obejmując przypadki w 3. stopniu nasilenia u 4% pacjentów.

Inne specjalne grupy pacjentów

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

W zbiorczej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa, w której trametynib był podawany w skojarzeniu z dabrafenibem (n=1188) 27% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat a 6% było w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku < 65 lat i osób ≥ 65 lat we wszystkich badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku ≥ 65 lat doświadczą ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących

do trwałego odstawienia leku, zmniejszenia jego dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku <65 lat.

Zaburzenia czynności nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania trametynibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Trametynib w skojarzeniu z dabrafenibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu leku do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL).

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:

Tabletka powlekana 0,5 mg: EU/1/14/931/001, EU/1/14/931/002

Tabletka powlekana 2 mg: EU/1/14/931/005, EU/1/14/931/006

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany na receptę.

Podmiot odpowiedzialny:

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

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA w Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. (22) 375 4 888

Opracowano: 05/2026