

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsolfossido equivalente a 0,5 mg di trametinib

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene trametinib dimetilsolfossido equivalente a 2 mg di trametinib

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film, di colore giallo, di forma ovale modificata, biconvesse, di circa 5,0 x 9,0 mm, con impresso il logo aziendale su un lato e 'TT' sul lato opposto.

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore rosa, rotonde, biconvesse, di circa 7,6 mm, con impresso il logo aziendale su un lato e 'LL' sul lato opposto.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma

Trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Trametinib in monoterapia non ha dimostrato attività clinica in pazienti che sono andati incontro a progressione con una precedente terapia con un inibitore di BRAF (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento adiuvante del melanoma

Trametinib in associazione con dabrafenib è indicato nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma in stadio III positivo alla mutazione BRAF V600, dopo resezione completa.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non small cell lung cancer, NSCLC)

Trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con trametinib deve essere iniziato e supervisionato solo da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

Prima di iniziare la terapia con trametinib, si deve accertare la presenza della mutazione BRAF V600 nel tessuto tumorale dei pazienti mediante un test validato.

Posologia

La dose raccomandata di trametinib, usato sia in monoterapia che in associazione con dabrafenib, è di 2 mg una volta al giorno. La dose raccomandata di dabrafenib, quando utilizzato in associazione con trametinib, è 150 mg due volte al giorno.

Durata del trattamento

Si raccomanda che i pazienti continuino il trattamento con trametinib fino a quando non ne traggano più beneficio o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile (vedere Tabella 2). Nel setting adiuvante del melanoma, i pazienti devono essere trattati per un periodo di 12 mesi a meno che non si verifichi una recidiva della malattia o una tossicità inaccettabile.

Dimenticanza di dosi

Se una dose di trametinib viene dimenticata, deve essere assunta solo se mancano più di 12 ore alla dose successiva prevista.

Se una dose di dabrafenib viene dimenticata, quando trametinib viene somministrato in associazione a dabrafenib, la dose di dabrafenib deve essere assunta solo se mancano più di 6 ore alla dose successiva prevista.

Modifica della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la riduzione della dose, l'interruzione del trattamento o la sospensione del trattamento (vedere Tabelle 1 e 2).

Non sono raccomandate modifiche della dose per le reazioni avverse di carcinoma cutaneo a cellule squamose (*Cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) o nuovo melanoma primitivo (vedere RCP di dabrafenib per ulteriori dettagli).

Tabella 1 Livelli di riduzione di dose raccomandati

Livello della dose	Dose di trametinib Uso in monoterapia o in associazione con dabrafenib	Dose di dabrafenib* Solo quando usato in associazione con trametinib
Dose di inizio	2 mg una volta al giorno	150 mg due volte al giorno
Prima riduzione della dose	1,5 mg una volta al giorno	100 mg due volte al giorno
Seconda riduzione della dose	1 mg una volta al giorno	75 mg due volte al giorno
Terza riduzione della dose (solo in associazione)	1 mg una volta al giorno	50 mg due volte al giorno
Non è raccomandato un aggiustamento della dose di trametinib al di sotto di 1 mg una volta al giorno, se usato in monoterapia o in associazione con dabrafenib. Non è raccomandato un aggiustamento della dose di dabrafenib al di sotto di 50 mg due volte al giorno, se usato in associazione con trametinib.		
*si prega far riferimento al RCP di dabrafenib per la posologia ed il modo di somministrazione, per le istruzioni di dosaggio per il trattamento con dabrafenib in monoterapia.		

Tabella 2 Schema di modifica della dose in base al grado di qualsiasi reazione avversa (esclusa la pirolessia)

Grado (CTC-AE)*	Modifiche della dose raccomandata di trametinib Usato in monoterapia o in associazione con dabrafenib
Grado 1 o Grado 2 (Tollerabile)	Continuare il trattamento e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2 (Intollerabile) o Grado 3	Interrompere la terapia fino a tossicità di Grado da 0 a 1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
Grado 4	Interrompere la terapia permanentemente, o interrompere la terapia fino al Grado 0-1 e ridurre di un livello di dose quando si riprende la terapia.
* L'intensità delle reazioni avverse cliniche è valutata secondo i Comuni Criteri di Terminologia per gli Eventi Avversi (CTC-AE) v4.0	

Quando le reazioni avverse individuali sono gestite in modo efficace, può essere preso in considerazione l'aumento della dose seguendo gli stessi intervalli di dose usati nella riduzione. La dose di trametinib non deve superare i 2 mg una volta al giorno.

Piressia

Se la temperatura di un paziente è $\geq 38^{\circ}\text{C}$, la terapia deve essere interrotta (sia quando trametinib è usato in monoterapia, sia quando trametinib e dabrafenib sono usati in associazione). In caso di recidiva, la terapia può essere interrotta anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione e, se necessario, trattati come da pratica clinica locale (vedere paragrafo 4.4). Trametinib, o trametinib e dabrafenib se usati in associazione, devono essere ripresi se il paziente non presenta sintomi da almeno 24 ore, o (1) allo stesso livello di dose, o (2) con un livello di dose ridotto se la piressia è ricorrente e/o è stata accompagnata da altri sintomi severi tra cui disidratazione, ipotensione o insufficienza renale.

Se si manifesta tossicità correlata al trattamento quando trametinib viene usato in associazione con dabrafenib, entrambi i trattamenti devono essere poi contemporaneamente ridotti nella dose, interrotti o sospesi. Le eccezioni in cui sono necessarie modifiche della dose per uno solo dei due trattamenti vengono di seguito dettagliate per uveite, neoplasie non cutanee positive per mutazione RAS (principalmente correlate al dabrafenib), riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), occlusione venosa retinica (OVR), distacco retinico dell'epitelio pigmentato (RPED) e malattia polmonare interstiziale (ILD)/polmonite (principalmente correlate al trametinib).

Eccezioni alle modifiche della dose (quando è stata ridotta la dose di solo una delle due terapie) per specifiche reazioni avverse

Uveite

Non è necessaria alcuna modifica della dose in caso di uveite finché le terapie locali sono efficaci nel controllare l'infiammazione oculare. Se l'uveite non risponde alla terapia oculare locale, sospendere dabrafenib fino alla risoluzione dell'infiammazione oculare e quindi riprendere il trattamento con dabrafenib ridotto di un livello di dose. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie non cutanee positive per mutazione RAS

I benefici e i rischi devono essere considerati prima di continuare il trattamento con dabrafenib in pazienti con neoplasia non-cutanea che presenta mutazione RAS. Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib.

Riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (Left Ventricular Ejection Fraction - LVEF)/disfunzione ventricolare sinistra

Trametinib deve essere interrotto nei pazienti che hanno una diminuzione assoluta, asintomatica $> 10\%$ nella LVEF in confronto al basale e la frazione di eiezione è al di sotto del limite inferiore della norma (LLN) (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesta alcuna modifica della dose di dabrafenib quando trametinib è assunto in associazione con dabrafenib. Se la LVEF recupera, il trattamento con trametinib può essere ripreso, ma la dose deve essere ridotta di un livello di dose con un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Trametinib deve essere sospeso definitivamente in pazienti con disfunzione cardiaca ventricolare sinistra di Grado 3 o 4 o riduzione clinicamente significativa della LVEF che non si risolve entro 4 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Occlusione venosa retinica (Retinal Vein Occlusion - RVO) e Distacco dell'epitelio pigmentato retinico (Retinal Pigment Epithelial Detachment - RPED)

Si raccomanda un rapido controllo oftalmologico qualora il paziente riporti nuovi disturbi visivi, quali diminuita visione centrale, visione offuscata, perdita della vista in qualsiasi momento durante il trattamento con trametinib. Nei pazienti ai quali viene diagnosticata una RVO, il trattamento con trametinib, somministrato in monoterapia o in associazione con dabrafenib, deve essere sospeso definitivamente. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di dabrafenib quando trametinib è assunto in associazione con dabrafenib. Se viene diagnosticato un RPED, seguire lo schema di modifica della dose di trametinib nella seguente Tabella 3 (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 3 Modifiche della dose raccomandate di trametinib per RPED

RPED di Grado 1	Continuare il trattamento con un esame della retina mensile fino alla risoluzione. Se il RPED peggiora, seguire le istruzioni qui di seguito e sospendere trametinib fino a 3 settimane.
RPED di Grado 2-3	Sospendere trametinib fino a 3 settimane.
RPED di Grado 2-3 che migliora al Grado 0-1 entro 3 settimane	Riprendere trametinib ad una dose più bassa (ridotta di 0,5 mg) o sospendere trametinib nei pazienti in trattamento con trametinib 1 mg al giorno.
RPED di Grado 2-3 che non migliora almeno al Grado 1 entro 3 settimane	Sospendere definitivamente trametinib.

Malattia interstiziale polmonare (Interstitial Lung Disease - ILD)/Polmonite

Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, compresi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Trametinib deve essere sospeso definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD o polmonite correlate al trattamento. Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando trametinib è assunto in associazione con dabrafenib per casi di malattia interstiziale polmonare (ILD) o polmonite.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Non vi sono dati con trametinib nei pazienti con compromissione renale severa; pertanto la necessità potenziale di un aggiustamento della dose iniziale non può essere determinata. Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa quando somministrato in monoterapia o in associazione con dabrafenib.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve. I dati disponibili da uno studio di farmacologia clinica indicano un impatto limitato della compromissione epatica da moderata a severa sull'esposizione a trametinib (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa quando somministrato in monoterapia o in associazione con dabrafenib.

Pazienti non-caucasici

La sicurezza e l'efficacia di trametinib nei pazienti non-caucasici non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti di età > 65 anni. Aggiustamenti più frequenti della dose (vedere Tabelle 1 e 2 sopra) possono essere richiesti nei pazienti di età > 65 anni (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di trametinib nei bambini e negli adolescenti (< 18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Studi negli animali giovani hanno mostrato eventi avversi di trametinib che non sono stati osservati negli animali adulti (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Trametinib deve essere assunto per via orale con un bicchiere pieno d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o schiacciate e devono essere prese senza cibo, almeno 1 ora prima o 2 ore dopo il pasto.

Si raccomanda di assumere la dose di trametinib alla stessa ora ogni giorno. Quando trametinib e dabrafenib sono assunti in associazione, la dose singola giornaliera di trametinib deve essere presa alla stessa ora ogni giorno o con la dose del mattino o della sera di dabrafenib.

Se un paziente vomita dopo l'assunzione di trametinib, il paziente non deve riprendere la dose ma deve prendere la dose successiva prevista.

Si prega fare riferimento al RCP di dabrafenib per informazioni sul modo di somministrazione quando assunto con trametinib.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando trametinib è somministrato in associazione con dabrafenib, il RCP di dabrafenib deve essere consultato prima di iniziare il trattamento. Per ulteriori informazioni sulle avvertenze e le precauzioni associate al trattamento con dabrafenib, si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Test per la presenza della mutazione BRAF V600

L'efficacia e la sicurezza di trametinib non sono state stabilite nei pazienti con melanoma con test negativo per la presenza della mutazione BRAF V600.

Trametinib in monoterapia a confronto con un inibitore di BRAF

Trametinib in monoterapia non è stato confrontato con un inibitore di BRAF in uno studio clinico in pazienti con melanoma non resecabile o metastatico positivo per la mutazione BRAF V600. Sulla base dei confronti tra studi, i dati di sopravvivenza globale (*Overall Survival - OS*) e di sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival - PFS*) mostrano un'efficacia simile tra trametinib e gli inibitori di BRAF; tuttavia i tassi di risposta globale sono stati più bassi nei pazienti trattati con trametinib rispetto a quelli riportati nei pazienti trattati con inibitori di BRAF.

Trametinib in associazione con dabrafenib in pazienti con melanoma che sono andati incontro a progressione ad un inibitore di BRAF

Ci sono dati limitati sui pazienti che ricevevano l'associazione di trametinib con dabrafenib che sono andati incontro a progressione ad una precedente terapia con un inibitore di BRAF. Questi dati mostrano che l'efficacia dell'associazione sarà minore in tali pazienti (vedere paragrafo 5.1). Quindi in questa popolazione precedentemente trattata con un inibitore BRAF dovrebbero venir prese in considerazione altre opzioni terapeutiche prima del trattamento con la combinazione. Non è stata ancora stabilita la sequenza dei trattamenti a seguito della progressione di malattia da terapia ad un inibitore di BRAF.

Nuove neoplasie

Nuove neoplasie, cutanee e non cutanee, possono verificarsi quando trametinib è utilizzato in associazione con dabrafenib.

Neoplasie cutanee

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

Casi di cuSCC (compresi cheratoacantomi) sono stati riportati in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. I casi di cuSCC possono essere gestiti con escissione e non richiedono modifiche del trattamento. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Nuovo melanoma primitivo

Sono stati riportati casi di nuovo melanoma primitivo in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. I casi di nuovo melanoma primitivo possono essere gestiti con escissione e non richiedono modifiche del trattamento. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Neoplasie non cutanee

Sulla base del meccanismo d'azione, dabrafenib può aumentare il rischio di neoplasie non cutanee quando sono presenti mutazioni di RAS. Se trametinib è usato in associazione con dabrafenib, consultare il RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4). Non è richiesta alcuna modifica della dose di trametinib se assunto in associazione con dabrafenib per tumori positivi a mutazione RAS.

Emorragia

Eventi emorragici, tra cui eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali, si sono verificati in pazienti che assumevano trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Il potenziale di questi eventi nei pazienti con piastrine basse (< 75 000) non è stato stabilito poiché tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici. Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di terapia antiplastrinica o anticoagulante. In caso di emorragia, i pazienti devono essere trattati come clinicamente indicato.

Riduzione della LVEF/Disfunzione ventricolare sinistra

Con trametinib è stata riportata una riduzione della LVEF, quando usato in monoterapia o in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici il tempo mediano di insorgenza della prima occorrenza di disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e della riduzione della LVEF era compreso tra 2 e 5 mesi.

Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con funzione ventricolare sinistra compromessa. I pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca di Classe II, III o IV, secondo la New York Heart Association, sindrome coronarica acuta negli ultimi 6 mesi, aritmie incontrollate clinicamente significative, e ipertensione non controllata, sono stati esclusi dagli studi clinici. La sicurezza d'impiego in tale popolazione non è pertanto nota. La LVEF deve essere valutata in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento con trametinib, un mese dopo l'inizio della terapia e successivamente ad intervalli di circa 3 mesi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2 sulla modifica della dose).

Nei pazienti in trattamento con trametinib in associazione con dabrafenib, vi sono state segnalazioni occasionali di disfunzione ventricolare severa acuta causata da miocardite. È stato osservato un recupero completo con l'interruzione del trattamento. I medici devono fare attenzione alla possibilità di miocardite nei pazienti che manifestano segni o sintomi cardiaci nuovi o in peggioramento.

Piressia

La febbre è stata osservata in studi clinici con trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). L'incidenza e la severità della piressia sono aumentate con la terapia in associazione (vedere paragrafo 4.4 del RCP di dabrafenib). Nei pazienti a cui viene somministrato trametinib in combinazione con dabrafenib, la piressia può essere accompagnata da brividi severi, disidratazione e ipotensione che in alcuni casi possono portare a insufficienza renale acuta.

La terapia (con trametinib quando usato in monoterapia, o con trametinib e dabrafenib quando usati in associazione) deve essere interrotta se la temperatura del paziente è ≥ 38 °C (vedere paragrafo 5.1). In caso di recidiva, la terapia può essere interrotta anche al primo sintomo di piressia. Deve essere iniziato un trattamento con antipiretici come ibuprofene o acetaminofene/paracetamolo. Deve essere preso in considerazione l'uso di corticosteroidi orali nei casi in cui gli antipiretici sono insufficienti. I pazienti devono essere valutati per segni e sintomi di infezione. La terapia può essere ripresa una volta che la febbre si è risolta. Se la febbre è associata con altri segni o sintomi severi, la terapia con dabrafenib deve essere ripresa con una dose ridotta una volta che la febbre si è risolta e come clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.2).

Ipertensione

Aumenti della pressione sanguigna sono stati riportati in associazione con trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib, nei pazienti con o senza ipertensione pre-esistente (vedere paragrafo 4.8). La pressione del sangue deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento con trametinib, con controllo dell'ipertensione mediante terapia standard come appropriato.

Malattia interstiziale polmonare (*Interstitial Lung Disease - ILD*)/Polmonite

In uno studio di Fase III, il 2,4% (5/211) dei pazienti trattati con trametinib in monoterapia ha sviluppato ILD o polmonite; tutti i cinque pazienti hanno richiesto ospedalizzazione. Il tempo mediano della prima comparsa di ILD o di polmonite è stato di 160 giorni (range: da 60 a 172 giorni). Negli studi MEK115306 e MEK116513 rispettivamente < 1% (2/209) e 1% (4/350) dei pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib ha sviluppato polmonite o malattia interstiziale polmonare (ILD) (vedere paragrafo 4.8).

Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, compresi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Trametinib deve essere sospeso definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD o polmonite correlate al trattamento (vedere paragrafo 4.2). Se trametinib viene usato in associazione con dabrafenib, la terapia con dabrafenib può in seguito essere continuata alla stessa dose.

Compromissione della vista

Disturbi associati ad alterazioni della vista inclusi RPED e RVO, possono verificarsi con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib. Sintomi quali visione offuscata, riduzione dell'acuità visiva ed altri fenomeni visivi sono stati riportati negli studi clinici con trametinib (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici sono state inoltre riportate uveiti ed iridociclitici in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib.

Trametinib non è raccomandato nei pazienti con anamnesi di RVO. La sicurezza di trametinib non è stata stabilita nei soggetti con fattori di predisposizione per RVO inclusi glaucoma non controllato o ipertensione oculare, ipertensione non controllata, diabete mellito non controllato, o anamnesi di sindrome da iperviscosità o ipercoagulabilità.

Se il paziente riporta nuovi disturbi della vista come diminuzione della visione centrale, visione offuscata o perdita della vista in qualsiasi momento durante la terapia con trametinib, si raccomanda un'immediata valutazione oculistica. Se viene diagnosticato un RPED, deve essere seguito lo schema di modifica della dose nella Tabella 3 (vedere paragrafo 4.2); se viene diagnosticata uveite, si prega fare riferimento al paragrafo 4.4 del RCP di dabrafenib. Nei pazienti ai quali viene diagnosticata una RVO, il trattamento con trametinib deve essere definitivamente interrotto. Non è necessaria alcuna modifica della dose di dabrafenib quando assunto in associazione con trametinib a seguito di diagnosi di RVO o RPED. Non è necessaria alcuna modifica della dose di trametinib quando assunto in associazione con dabrafenib a seguito di diagnosi di uveite.

Eruzione cutanea

Negli studi clinici è stato osservato eruzione cutanea in circa il 60% dei pazienti trattati con trametinib in monoterapia, e in circa il 24% dei pazienti trattati con trametinib usato in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di questi casi erano di Grado 1 o 2 e non hanno richiesto alcuna interruzione o riduzione della dose.

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata nei pazienti che assumono trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi i pazienti sono stati in grado di continuare trametinib. Nei casi più severi, si è resa necessaria l'ospedalizzazione, l'interruzione o la sospensione definitiva di trametinib o dell'associazione di trametinib e dabrafenib. Segni o sintomi di rabdomiolisi devono ricevere una valutazione clinica appropriata ed un trattamento come indicato.

Insufficienza renale

È stata identificata insufficienza renale in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib negli studi clinici. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Pancreatite

È stata riportata pancreatite nei pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib negli studi clinici. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib (paragrafo 4.4).

Eventi epatici

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib sono state riportate reazioni avverse epatiche (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica dei pazienti in trattamento con trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib ogni quattro settimane per 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con trametinib. Il controllo epatico può essere continuato in seguito come clinicamente indicato.

Compromissione epatica

Poiché il metabolismo e la secrezione biliare sono le vie principali di eliminazione di trametinib, la somministrazione di trametinib deve essere considerata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Trombosi venosa profonda (TVP)/embolia polmonare (PE)

Possono verificarsi embolia polmonare o trombosi venosa profonda quando trametinib è utilizzato in monoterapia o in associazione con dabrafenib. Se i pazienti sviluppano sintomi correlabili ad embolia polmonare o trombosi venosa profonda come mancanza di fiato, dolore toracico, o gonfiore di braccia o gambe, devono immediatamente cercare assistenza medica. Interrompere permanentemente il trattamento con trametinib e dabrafenib in caso di embolia polmonare che mette in pericolo di vita.

Reazioni avverse cutanee severe

Durante il trattamento con la terapia di associazione di dabrafenib/trametinib, sono stati segnalati casi di reazioni avverse cutanee severe (SCAR), inclusa la sindrome di Stevens-Johnson e la reazione da farmaco, con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono mettere a rischio la vita o essere anche fatali. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e strettamente monitorati per le reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di SCAR, la somministrazione di dabrafenib e trametinib deve essere interrotta.

Patologie gastrointestinali

In pazienti che assumevano trametinib in monoterapia ed in combinazione con dabrafenib (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati colite e perforazione gastrointestinale, inclusi esiti fatali. Il trattamento con trametinib in monoterapia o in combinazione con dabrafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con fattori di rischio per perforazione gastrointestinale, inclusa storia di diverticolite, metastasi al tratto gastrointestinale e l'uso concomitante di medicinali con un rischio riconosciuto di perforazione gastrointestinale.

Sarcoidosi

In pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib sono stati osservati casi di sarcoidosi, che ha colpito soprattutto la pelle, i polmoni, gli occhi e i linfonodi. Nella maggior parte dei casi, è stato mantenuto il trattamento con trametinib e dabrafenib. In caso di diagnosi di sarcoidosi, deve essere considerato un trattamento mirato. È importante non confondere la sarcoidosi con una progressione della malattia.

Linfoistiocitosi emofagocitica

Nell'esperienza post-marketing, è stata osservata linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) in pazienti trattati con trametinib in associazione con dabrafenib. Si deve usare cautela quando trametinib viene somministrato in associazione con dabrafenib. In caso di conferma di HLH, deve essere interrotta la somministrazione di trametinib e dabrafenib e deve essere avviato il trattamento per la HLH.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su trametinib

Poiché trametinib viene metabolizzato principalmente attraverso la deacetilazione mediata dagli enzimi idrolitici (ad es. carbossilesterasi), è improbabile che la sua farmacocinetica sia influenzata da altri agenti attraverso interazioni metaboliche (vedere paragrafo 5.2). Interazioni farmacologiche attraverso questi enzimi idrolitici non possono essere escluse e possono influenzare l'esposizione a trametinib.

Trametinib è un substrato *in vitro* del trasportatore di efflusso P-gp. Poiché non si può escludere che una forte inibizione del P-gp epatico possa determinare un aumento dei livelli di trametinib, si consiglia cautela nella somministrazione di trametinib con medicinali che sono forti inibitori del P-gp (ad es. verapamil, ciclosporina, ritonavir, chinidina, itraconazolo).

Effetti di trametinib su altri medicinali

Sulla base dei dati *in vitro* ed *in vivo*, è improbabile che trametinib influenzi la farmacocinetica di altri medicinali attraverso l'interazione con gli enzimi CYP o trasportatori (vedere paragrafo 5.2).

Trametinib può determinare l'inibizione transitoria dei substrati di BCRP (ad esempio pitavastatina) nell'intestino, che può essere minimizzata con una dose sfalsata (2 ore di distanza) di questi agenti e trametinib.

Sulla base dei dati clinici, non è prevista alcuna perdita di efficacia dei contraccettivi ormonali quando somministrati insieme a trametinib in monoterapia (vedere paragrafo 5.2).

Associazione con dabrafenib

Quando trametinib è usato in associazione con dabrafenib vedere paragrafi 4.4 e 4.5 del RCP di dabrafenib per le interazioni.

Effetti del cibo su trametinib

I pazienti devono assumere trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib almeno un'ora prima o due ore dopo un pasto a causa dell'effetto del cibo sull'assorbimento di trametinib (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione nelle donne

Alle donne potenzialmente in età fertile si deve raccomandare di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con trametinib e per 16 settimane dopo l'interruzione del trattamento.

L'uso di dabrafenib può rendere meno efficaci i contraccettivi ormonali e pertanto devono essere utilizzati metodi contraccettivi alternativi, come un metodo di barriera, quando trametinib è usato in associazione con dabrafenib. Fare riferimento al RCP di dabrafenib per ulteriori informazioni.

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati su trametinib in donne in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Trametinib non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Se trametinib viene usato durante la gravidanza o se la paziente inizia una gravidanza mentre sta assumendo trametinib, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se trametinib sia escreto nel latte materno. Poiché molti medicinali sono escreti nel latte materno, non si può escludere un rischio nell'allattare il bambino con latte materno. Trametinib non deve essere somministrato a madri che allattano al seno. Si deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere trametinib, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non esistono dati negli esseri umani per trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib. Negli animali non è stato condotto alcuno studio sulla fertilità, ma sono stati osservati effetti avversi negli organi riproduttivi femminili (vedere paragrafo 5.3). Trametinib può compromettere la fertilità negli esseri umani.

Per gli uomini che assumono trametinib in associazione con dabrafenib

Sono stati osservati effetti sulla spermatogenesi negli animali ai quali è stato somministrato dabrafenib. I pazienti di sesso maschile che assumono trametinib in associazione con dabrafenib devono essere informati circa i rischi potenziali di spermatogenesi imperfetta, che può essere irreversibile. Fare riferimento al RCP di dabrafenib per ulteriori informazioni.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Trametinib altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse devono essere tenuti presenti quando si considera l'abilità del paziente a svolgere attività che richiedono capacità di giudizio, motorie e cognitive. I pazienti devono essere informati della possibilità che stanchezza, capogiri o problemi agli occhi influenzino queste attività.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di trametinib in monoterapia è stata valutata nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza, di 329 pazienti con melanoma non reseccabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 trattati con trametinib 2 mg una volta al giorno negli studi MEK114267, MEK113583 e MEK111054. Di questi pazienti, 211 sono stati trattati con trametinib per il melanoma con mutazione BRAF V600 nello studio di fase III randomizzato in aperto MEK 114267 (METRIC) (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 20\%$) per trametinib sono state eruzione cutanea, diarrea, stanchezza, edema periferico, nausea e dermatite acneiforme.

La sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib è stata valutata nella popolazione complessiva ovvero 1076 pazienti con melanoma non reseccabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600, melanoma in stadio III positivo alla mutazione BRAF V600 dopo resezione completa (trattamento adiuvante) e NSCLC in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600 trattati con trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno. Di questi pazienti, 559 sono stati trattati con l'associazione per il melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 in due studi randomizzati di fase III, MEK115306 (COMBI-d) e MEK116513 (COMBI-v), 435 sono stati trattati con l'associazione nel trattamento adiuvante del melanoma in stadio III positivo alla mutazione BRAF V600 dopo resezione completa in uno studio randomizzato di fase III BR115532 (COMBI-AD) e 82 sono stati trattati con l'associazione per il NSCLC positivo alla mutazione BRAF V600 in uno studio multicorte, non-randomizzato di fase II BR113928 (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 20\%$) per trametinib in associazione con dabrafenib sono state ipertensione, stanchezza, nausea, brividi, cefalea, diarrea, vomito, artralgia e eruzione cutanea cutaneo.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse associate a trametinib, segnalate nell'ambito degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing, sono riportate nelle tabelle sottostanti per trametinib in monoterapia (Tabella 4) e trametinib in associazione con dabrafenib (Tabella 5).

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

La seguente convenzione è stata utilizzata per la classificazione della frequenza:

Molto comune $\geq 1/10$

Comune $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Raro $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$

Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le categorie sono state assegnate sulla base delle frequenze assolute dai dati provenienti dagli studi clinici. All'interno di ogni categoria di frequenza, gli eventi avversi sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4 Reazioni avverse di trametinib in monoterapia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune	Follicolite Paronichia Cellulite Esantema pustoloso
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità ^a
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disidratazione
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
		Edema periorbitale
		Compromissione della vista
	Non comune	Corioretinopatia
		Papilledema
		Distacco della retina
Patologie cardiache	Comune	Occlusione venosa retinica
		Disfunzione ventricolare sinistra
		Riduzione della frazione di eiezione
	Bradycardia	
Non comune	Insufficienza cardiaca	
Non nota	Blocco atrioventricolare ^b	
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione
	Comune	Emorragia ^c Linfoedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
		Dispnea
	Comune	Polmonite
Non comune	Malattia interstiziale polmonare	

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
		Nausea
		Vomito
		Stipsi
		Dolore addominale
		Bocca secca
	Comune	Stomatite
Non comune	Perforazione gastrointestinale	
	Colite	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Eruzione cutanea
		Dermatite acneiforme
		Cute secca
		Prurito
	Comune	Alopecia
		Eritema
		Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare
		Fissurazioni della cute
Non comune	Pelle screpolata	
	Rabdomiolisi	
	Molto comune	Stanchezza
		Edema periferico
Piressia		
Comune	Edema facciale	
	Infiammazione delle mucose	
	Astenia	
Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'aspartato aminotransferasi
	Comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi
		Aumento della fosfatasi alcalina ematica
		Aumento della creatina fosfochinasi ematica
<p>^a Può presentarsi con sintomi come febbre, eruzione cutanea, aumento dei valori delle transaminasi epatiche, e disturbi visivi.</p> <p>^b Compreso blocco atrioventricolare completo.</p> <p>^c Gli eventi includono ma non sono limitati a: epistassi, ematochezia, sanguinamento gengivale, ematuria, emorragia rettale, emorroidale, gastrica, vaginale, congiuntivale, intracranica e post intervento.</p>		

Tabella 5 Reazioni avverse di trametinib in associazione con dabrafenib

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza (tutti i gradi)	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Nasofaringite
	Comune	Infezione del tratto urinario
		Cellulite
		Follicolite
		Paronichia
		Eruzione pustolare
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Carcinoma cutaneo a cellule squamose ^a
		Papilloma ^b
		Keratosi seborroica
	Non comune	Nuovo melanoma primitivo ^c
		Acrochordon (fibromi penduli)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Neutropenia
		Anemia
		Trombocitopenia
		Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità ^d
		Sarcoidosi
	Raro	Linfoistiocitosi emofagocitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Diminuzione dell'appetito
	Comune	Disidratazione
		Iponatremia
		Ipofosfatemia
		Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
		Capogiri
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
		Compromissione della vista
		Uveite
	Non comune	Corioretinopatia
		Distacco della retina
		Edema periorbitale
Patologie cardiache	Comune	Riduzione della frazione di eiezione
	Non comune	Blocco atrioventricolare ^e
		Bradycardia
	Non nota	Miocardite
Patologie vascolari	Molto comune	Ipertensione
		Emorragia ^f
	Comune	Ipotensione
		Linfoedema
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
	Comune	Dispnea
	Non comune	Polmonite

Patologie gastrointestinali	Molto comune	Dolore addominale ^s
		Stipsi
		Diarrea
		Nausea
		Vomito
	Comune	Bocca secca
		Stomatite
	Non comune	Pancreatite
Colite		
Raro	Perforazione gastrointestinale	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Cute secca
		Prurito
		Eruzione cutanea
		Eritema ^h
	Comune	Dermatite acneiforme
		Cheratosi attinica
		Sudorazioni notturne
		Ipercheratosi
		Alopecia
		Sindrome da eritrodismetria palmo-plantare
		Lesioni della cute
		Iperidrosi
		Pannicolite
		Fissurazioni della cute
	Fotosensibilità	
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson
		Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici
		Dermatite esfoliativa generalizzata
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune
Mialgia		
Dolore alle estremità		
Spasmi muscolari ⁱ		
Patologie renali e urinarie	Non comune	Insufficienza renale
		Nefrite
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
		Brividi
		Astenia
		Edema periferico
		Piressia
		Malattia simil-influenzale
	Comune	Infiammazione delle mucose
		Edema facciale

Esami diagnostici	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi
		Aumento dell'aspartato aminotransferasi
	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica
		Aumento della gamma glutamiltransferasi
		Aumento della creatinfosfochinasi ematica
^a Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC): SCC, SCC della pelle, SCC <i>in situ</i> (malattia di Bowen) e cheratoacantoma ^b Papilloma, papilloma cutaneo ^c Melanoma maligno, melanoma maligno metastatico e melanoma superficiale diffuso in stadio III ^d Include ipersensibilità al medicinale ^e Compreso blocco atrioventricolare completo ^f Sanguinamento da vari siti, tra cui emorragie intracraniche e sanguinamenti fatali ^g Dolore all'addome superiore e inferiore ^h Eritema, eritema generalizzato ⁱ Spasmi muscolari, rigidità muscolo scheletrica		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Nuove neoplasie

Nuove neoplasie, cutanee e non cutanee, possono verificarsi quando trametinib è usato in associazione con dabrafenib. Si prega fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Emorragia

Eventi emorragici, inclusi eventi emorragici maggiori ed emorragie fatali si sono verificati in pazienti che assumevano trametinib in monoterapia e in associazione con dabrafenib. La maggior parte degli episodi di sanguinamento sono stati lievi. Emorragie intracraniche fatali si sono verificate nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza per trametinib in associazione con dabrafenib in < 1% (8/1 076) dei pazienti. Il tempo mediano alla comparsa del primo episodio di eventi emorragici per l'associazione di trametinib e dabrafenib è stato di 94 giorni negli studi di fase III sul melanoma e 75 giorni nello studio NSCLC per i pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia antitumorale.

Il rischio di emorragia può essere aumentato con l'uso concomitante di terapia antiplastrinica o anticoagulante. In caso di emorragie, trattare come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Riduzione della LVEF/Disfunzione ventricolare sinistra

Trametinib è stato riportato ridurre la LVEF quando utilizzato in monoterapia o in associazione con dabrafenib. Negli studi clinici, il tempo mediano della prima occorrenza di disfunzione ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca e della riduzione del LVEF era compreso tra 2 e 5 mesi. Nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib, è stata riportata riduzione della LVEF nel 6% (65/1 076) dei pazienti, nella maggior parte dei casi asintomatica e reversibile. Pazienti con LVEF inferiore al limite inferiore della norma istituzionale non sono stati inclusi negli studi clinici con trametinib. Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con condizioni che possono compromettere la funzione ventricolare sinistra (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Piressia

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib è stata riportata piressia; tuttavia, l'incidenza e la severità della piressia sono aumentate con la terapia di associazione. Si prega di fare riferimento ai paragrafi 4.4 e 4.8 del RCP di dabrafenib.

Eventi epatici

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib sono state riportate reazioni avverse epatiche. Tra le reazioni avverse epatiche, i più comuni sono stati l'aumento di ALT e AST e la maggior parte dei casi erano di Grado 1 o 2. Per trametinib in monoterapia, oltre il 90% di questi eventi epatici si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento. Eventi epatici sono stati rilevati in studi clinici con il monitoraggio ogni quattro settimane. Si raccomanda che nei pazienti in trattamento con trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib la funzionalità epatica venga monitorata ogni quattro settimane per 6 mesi. Il monitoraggio epatico può essere continuato successivamente come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.4).

Ipertensione

Aumenti della pressione sanguigna sono stati riportati con trametinib in monoterapia ed in associazione con dabrafenib, nei pazienti con o senza ipertensione pre-esistente. La pressione del sangue deve essere misurata al basale e monitorata durante il trattamento, con controllo dell'ipertensione mediante terapia standard come appropriato (vedere paragrafo 4.4).

Malattia interstiziale polmonare (ILD)/Polmonite

Pazienti trattati con trametinib o in associazione con dabrafenib possono sviluppare ILD o polmonite. Trametinib deve essere sospeso nei pazienti con sospetta ILD o polmonite, inclusi i pazienti che si presentano con sintomi e segni polmonari nuovi o che progrediscono, che comprendono tosse, dispnea, ipossia, versamento pleurico, o infiltrati, in attesa di esami clinici. Per i pazienti ai quali è stata diagnosticata ILD o polmonite, correlate al trattamento, trametinib deve essere sospeso definitivamente (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione della vista

Disturbi associati ad alterazioni della vista inclusi RPED e RVO, sono stati osservati con trametinib. Sintomi quali visione offuscata, riduzione dell'acuità visiva ed altri disturbi della vista sono stati riportati negli studi clinici con trametinib (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Eruzione cutanea

È stato osservato eruzione cutanea in circa il 60% dei pazienti quando trametinib è stato somministrato in monoterapia ed in circa il 24% dei pazienti negli studi clinici di trametinib e dabrafenib in associazione nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza. La maggior parte di questi casi è stato di Grado 1 o 2 e non ha richiesto alcuna interruzione o riduzione della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Rabdomiolisi

Rabdomiolisi è stata riportata nei pazienti che assumono trametinib da solo o in associazione con dabrafenib. Segni o sintomi di rabdomiolisi devono ricevere un'appropriata valutazione clinica e un trattamento come indicato (vedere paragrafo 4.4).

Pancreatite

È stata riportata pancreatite con dabrafenib in associazione con trametinib. Si prega di fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Insufficienza renale

È stata riportata insufficienza renale con dabrafenib in associazione con trametinib. Si prega fare riferimento al RCP di dabrafenib.

Popolazioni speciali

Anziani

Nello studio di fase III con trametinib nei pazienti con melanoma non resecabile o metastatico (n = 211), 49 pazienti (23%) avevano un'età ≥ 65 anni, e 9 pazienti (4%) avevano un'età ≥ 75 anni. La percentuale di soggetti che sono andati incontro a reazioni avverse (*Adverse reactions AR*) e a reazioni avverse gravi (*Serious Adverse Reactions SAR*) è risultata simile nei soggetti di età < 65 anni e in quelli di età ≥ 65 anni. I pazienti di età ≥ 65 anni hanno avuto maggiore probabilità di andare incontro ad AR che hanno portato alla sospensione definitiva del medicinale, alla riduzione della dose e all'interruzione della dose rispetto a quelli di età < 65 anni.

Nella popolazione complessiva valutata per la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib (n = 1 076), 265 pazienti (25%) erano di età ≥ 65 anni; 62 pazienti (6%) erano di età ≥ 75 anni. La percentuale di pazienti che ha manifestato reazioni avverse è risultata simile nei soggetti di età < 65 anni e in quelli di età ≥ 65 anni in tutti gli studi. I pazienti di età ≥ 65 anni hanno avuto maggiore probabilità di manifestare reazioni avverse gravi e reazioni avverse che hanno portato alla sospensione permanente del medicinale, alla riduzione della dose e all'interruzione del trattamento rispetto a quelli di età < 65 anni.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2). Trametinib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Trametinib in combinazione con dabrafenib in pazienti con metastasi cerebrali

La sicurezza e l'efficacia dell'associazione di trametinib e dabrafenib sono state valutate in uno studio di fase II a più coorti, in aperto, in pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 con metastasi cerebrali. Il profilo di sicurezza osservato in questi pazienti sembra essere coerente con il profilo di sicurezza integrato dell'associazione.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici con trametinib in monoterapia è stato riportato un caso accidentale di sovradosaggio; una singola dose di 4 mg. Nessun AE è stato riportato a seguito di questo evento di sovradosaggio di trametinib. In studi clinici con l'associazione di trametinib e dabrafenib, 11 pazienti hanno riportato sovradosaggio da trametinib (4 mg); non sono stati riportati SAE. Non vi è uno specifico trattamento per il sovradosaggio. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato con una terapia di supporto con un appropriato monitoraggio secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitore delle protein-chinasi, inibitori della proteina chinasi mitogeno attivata (MEK), codice ATC: L01EE01

Meccanismo d'azione

Trametinib è un inibitore allosterico, reversibile, altamente selettivo dell'attivazione e dell'attività chinasi della chinasi 1 regolata dal segnale extracellulare attivata da mitogeno (MEK1) e di MEK2. Le proteine MEK sono componenti della via delle chinasi regolata dal segnale extracellulare (ERK). Nel melanoma ed in altri tumori questa via è spesso attivata da forme mutate di BRAF che attivano MEK. Trametinib inibisce l'attivazione di MEK tramite la proteina BRAF e inibisce l'attività kinasica di MEK. Trametinib inibisce la crescita delle linee cellulari di melanoma con mutazione BRAF V600 e dimostra un effetto antitumorale nei modelli animali di melanoma con mutazione BRAF V600.

Associazione con dabrafenib

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi. Mutazioni oncogeniche di BRAF portano all'attivazione costitutiva della via RAS/RAF/MEK/ERK. Pertanto, trametinib e dabrafenib inibiscono due chinasi in questa via, MEK e RAF, e quindi l'associazione fornisce inibizione simultanea della via. L'associazione di trametinib e dabrafenib ha mostrato attività anti-tumorale nelle linee cellulari *in vitro* di melanomi positivi alla mutazione BRAF V600 e ritarda la comparsa di resistenza *in vivo* in xenotrapianti di melanomi positivi alla mutazione BRAF V600.

Determinazione dello stato della mutazione BRAF

Prima di assumere trametinib o l'associazione con dabrafenib, i pazienti devono aver avuto confermato da un test validato lo stato tumorale positivo per la mutazione BRAF V600.

Negli studi clinici, il test centrale per la mutazione BRAF V600 è stato condotto sui più recenti campioni di tessuto tumorale disponibili. Il tumore primitivo o il tumore da una sede metastatica è stato testato con un saggio validato mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) sviluppato da Response Genetics Inc. Il saggio è stato disegnato in modo specifico per differenziare la mutazione V600E e la mutazione V600K. Solo pazienti con tumori positivi per la mutazione BRAF V600E o V600K erano eleggibili per la partecipazione allo studio.

Successivamente, tutti i campioni dei pazienti sono stati ri-testati utilizzando il test validato bioMerieux (bMx) THxID BRAF che ha un marchio CE. Il test bMx THxID BRAF è una PCR allele-specifica condotto su DNA estratto da tessuto tumorale FFPE. Il test è stato disegnato per rilevare le mutazioni BRAF V600E e V600K con alta sensibilità (sequenza V600E e V600K fino al 5% in un background di sequenza *wild-type* usando DNA estratto da tessuto FFPE). Studi non clinici e clinici con analisi retrospettiva di sequenziamento bidirezionale Sanger hanno mostrato che il test rileva anche le mutazioni meno comuni BRAF V600D e V600E/K601E con minore sensibilità. La specificità del test è stata del 94% nei campioni degli studi non clinici e clinici (n = 876) che avevano mutazione

positiva al test THxID BRAF e successivamente erano stati sequenziati utilizzando il metodo di riferimento.

Effetti farmacodinamici

Trametinib ha soppresso i livelli di ERK fosforilata nelle linee cellulari tumorali di melanoma con mutazione BRAF e nei modelli di xenotrapianto di melanoma.

Nei pazienti con melanoma positivo per le mutazioni BRAF e NRAS, la somministrazione di trametinib è risultata in cambiamenti dose dipendenti nei biomarcatori tumorali inclusa l'inibizione di ERK fosforilata, l'inibizione di Ki67 (un marker di proliferazione cellulare), e aumenti di p27 (un marker di apoptosi). La media delle concentrazioni di trametinib osservata dopo somministrazione di una dose ripetuta di 2 mg una volta al giorno supera la concentrazione target preclinica nel corso dell'intervallo di dose delle 24 ore, fornendo così un'inibizione prolungata della via MEK.

Efficacia e sicurezza clinica

Melanoma non resecabile o metastatico

Negli studi clinici, sono stati studiati solo pazienti con melanoma cutaneo. L'efficacia nei pazienti con melanoma oculare o delle mucose non è stata valutata.

- Trametinib in associazione con dabrafenib

Pazienti naïve al trattamento

L'efficacia e la sicurezza della dose raccomandata di trametinib (2 mg una volta al giorno) in associazione con dabrafenib (150 mg due volte al giorno) per il trattamento di pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico con una mutazione BRAF V600 sono state valutate in due studi di fase III e uno studio di supporto di fase I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco che confronta l'associazione di dabrafenib e trametinib con dabrafenib e placebo nella terapia di prima linea per i soggetti con melanoma cutaneo non resecabile (Stadio IIIC) o metastatico (Stadio IV) positivo alla mutazione BRAF V600E/K. L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), con un endpoint secondario chiave di sopravvivenza globale (OS). I soggetti sono stati stratificati per livelli di lattato deidrogenasi (LDH) (>il limite superiore del valore normale (ULN) versus \leq ULN) e mutazione BRAF (V600E versus V600K).

Un totale di 423 soggetti sono stati randomizzati 1: 1 all'associazione (N = 211) o a dabrafenib (N = 212). La maggior parte dei soggetti erano caucasici (> 99%) e maschi (53%), con un'età mediana di 56 anni (il 28% era di età \geq 65 anni). La maggior parte dei soggetti presentavano una malattia allo stadio IVM1c (67%). La maggior parte dei soggetti avevano LDH \leq ULN (65%), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status pari a 0 (72%), e malattia viscerale (73%) al basale. La maggior parte dei soggetti aveva una mutazione BRAF V600E (85%). I soggetti con metastasi cerebrali non sono stati inclusi nello studio.

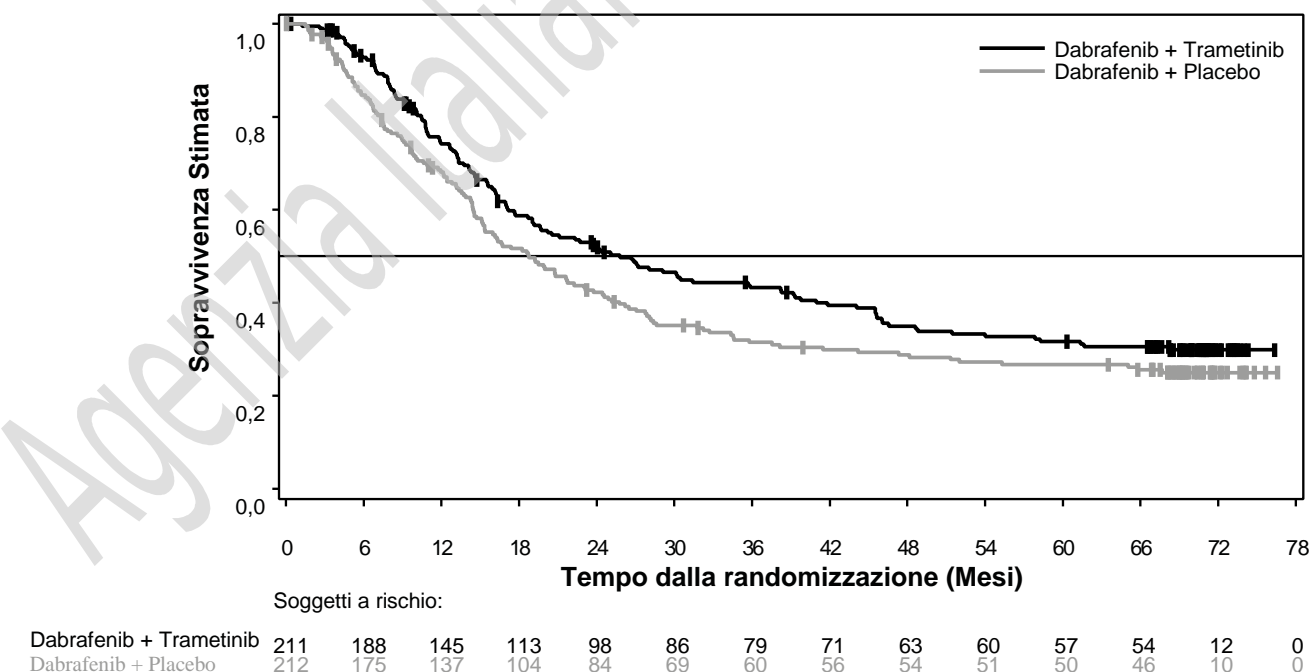
L'OS mediana e i tassi di sopravvivenza stimati a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni sono presentati nella Tabella 6. Da un'analisi della OS a 5 anni, l'OS mediana nel braccio di associazione era di circa 7 mesi più lunga rispetto a quella di dabrafenib in monoterapia (25,8 mesi contro 18,7 mesi) con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 32% per l'associazione rispetto al 27% al dabrafenib in monoterapia (Tabella 6, Figura 1). La curva di Kaplan-Meier per l'OS risulta stabilizzarsi dai 3 ai 5 anni (vedere la Figura 1). Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è 40% (IC 95%: 31,2; 48,4) nel braccio di associazione rispetto al 33% (IC 95%: 25,0; 41,0) del braccio di dabrafenib in monoterapia per i pazienti con valori di lattato deidrogenasi al basale nei limiti di norma, e 16% (IC 95%: 8,4; 26,0) nel braccio di associazione rispetto al 14% (IC 95%: 6,8; 23,1) del braccio con dabrafenib in monoterapia per pazienti con valori elevati di lattato deidrogenasi al basale.

Tabella 6 Risultati di Sopravvivenza Globale per lo Studio MEK115306 (COMBI d)

	Analisi di OS (data cut-off: 12-Jan-2015)		Analisi di OS a 5 anni (data cut-off: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
Numero di pazienti				
Decesso (evento), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Stime di OS (mesi)				
Mediana (95% CI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Hazard ratio (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-value	0,011		NA	
Sopravvivenza globale stimata, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
A 1 anno	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
A 2 anni	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
A 3 anni	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
A 4 anni	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
A 5 anni	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR = Non raggiunto, NA = Non applicabile

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza globale per lo studio MEK115306 (popolazione ITT)



Si mantengono nei 5 anni aumenti dell'endpoint primario di PFS per il braccio di associazione rispetto a dabrafenib in monoterapia. Si sono inoltre osservati aumenti del tasso risposta globale (ORR) e una durata della risposta (DoR) superiore nel braccio di associazione rispetto al dabrafenib in monoterapia (Tabella 7).

Tabella 7 Risultati di efficacia per lo studio MEK115306 (COMBI-d)

Endpoint	Analisi primaria (data cut-off: 26-Aug-2013)		Analisi aggiornata (data cut-off: 12-Jan-2015)		Analisi a 5 anni (data cut-off: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
PFS^a						
Progressione della malattia o morte, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
PFS mediano (mesi) (95% IC)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard Ratio (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P value	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95% IC)	67 (59,9;73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8;74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Differenza ORR (95% IC)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P value	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c mediana (mesi) (95% IC)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4;19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – Periodo libero da progressione (valutato dallo sperimentatore) b – Tasso di risposta globale = Risposta completa + Risposta parziale c – Durata della risposta d – Al momento della data cut off la maggior parte (≥59%) delle risposte valutate dallo sperimentatore erano ancora in corso e – Differenza del tasso di risposta globale calcolata in base all'ORR risultante non arrotondato f – L'analisi aggiornata non è stata pre-pianificata e il valore p non è stato adattato per test multipli NR = Non raggiunto NA = Non applicabile						

MEK116513 (COMBI-v):

Lo studio MEK116513 era uno studio a 2 bracci, randomizzato, in aperto, di fase III che ha confrontato la terapia di associazione di dabrafenib e trametinib con vemurafenib in monoterapia per melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600. L'endpoint primario dello studio era la OS, con un endpoint secondario chiave di PFS. I soggetti sono stati stratificati per il livello di lattato deidrogenasi (LDH) (> il limite superiore della norma (ULN) versus \leq ULN) e per la mutazione BRAF (V600E versus V600K).

Un totale di 704 soggetti sono stati randomizzati 1:1 o all'associazione o a vemurafenib. La maggior parte dei soggetti erano caucasici (> 96%) e maschi (55%), con un'età mediana di 55 anni (il 24% era di età \geq 65 anni). La maggior parte dei soggetti presentava la malattia allo stadio IV M1c (61% nel complesso). La maggior parte dei soggetti avevano LDH \leq ULN (67%), ECOG performance status pari a 0 (70%), e malattia viscerale (78%) al basale. Nel complesso, il 54% dei soggetti aveva < 3 siti di malattia al basale. La maggior parte dei soggetti aveva melanoma positivo alla mutazione BRAF V600E (89%). I soggetti con metastasi cerebrali non sono stati inclusi nello studio.

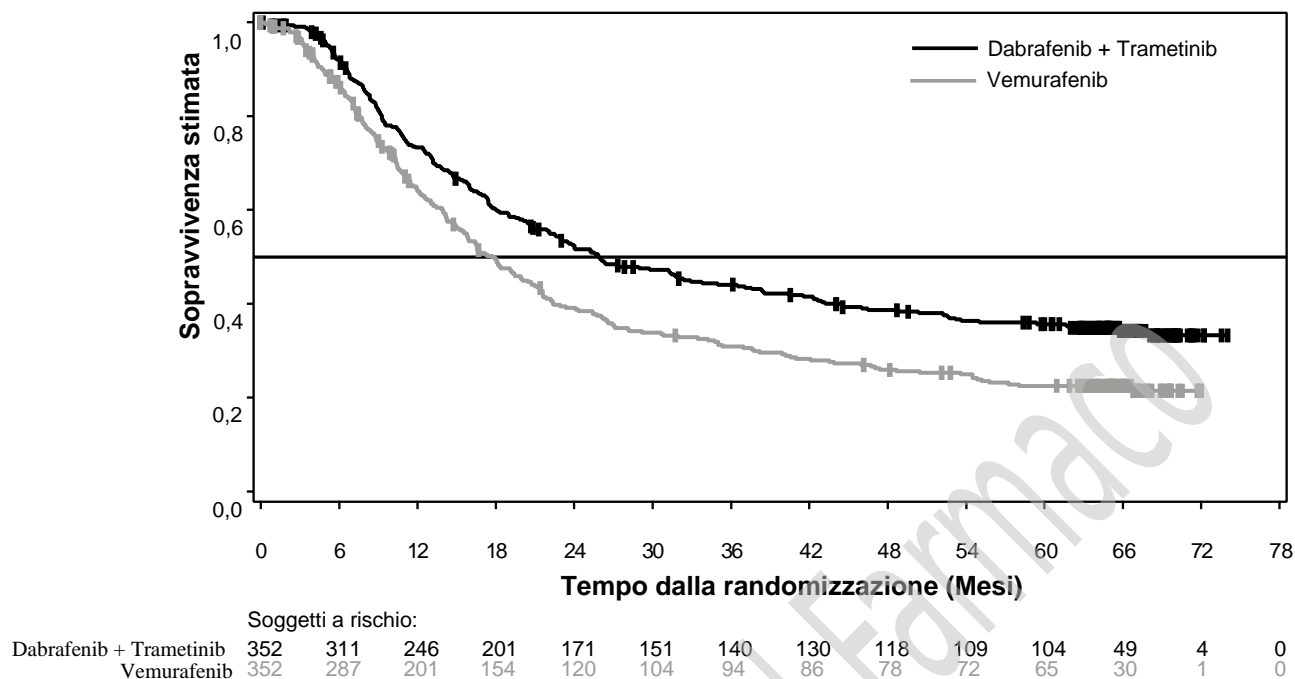
L'OS mediana e i tassi di sopravvivenza stimati a 1 anno, 2 anni, 3 anni, 4 anni e 5 anni sono presentati nella Tabella 8. Dall'analisi di OS a 5 anni, l'OS mediana per il braccio in associazione è di circa 8 mesi più lunga rispetto all'OS mediana per vemurafenib in monoterapia (26,0 mesi contro 17,8 mesi) con tassi di sopravvivenza a 5 anni del 36% per l'associazione rispetto al 23% per vemurafenib in monoterapia (Tabella 8, Figura 2). La curva di Kaplan-Meier per l'OS risulta stabilizzarsi dai 3 ai 5 anni (vedere la Figura 2). Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni è 46% (IC 95%: 38,8; 52,0) nel braccio di associazione rispetto al 28% (IC 95%: 22,5; 34,6) del braccio di vemurafenib in monoterapia per i pazienti con valori nei limiti di norma di lattato deidrogenasi al basale e 16% (IC 95%: 9,3; 23,3) nel braccio di associazione rispetto al 10% (IC 95%: 5,1; 17,4) nel braccio di vemurafenib in monoterapia per pazienti con valori elevati di lattato deidrogenasi al basale.

Tabella 8 Risultati di Sopravvivenza Globale (OS) per lo studio MEK116513 (COMBI-v)

	Analisi di OS (data cut-off: 13-Mar-2015)		Analisi di OS a 5-anni (data cut-off: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Numero di pazienti				
Decesso (evento), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Stima di OS (mesi)				
Mediana (95% CI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Adjusted hazard ratio (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-value	< 0,001		NA	
Sopravvivenza Globale stimata, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
A 1 anno	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
A 2 anni	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
A 3 anni	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
A 4 anni	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
A 5 anni	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Non raggiunto, NA = Non applicabile

Figura 2 Curve di Kaplan-Meier dell'analisi dell'OS aggiornata per lo studio MEK116513



Si mantengono nei 5 anni aumenti dell'endpoint secondario di PFS per il braccio in associazione rispetto a vemurafenib in monoterapia. Sono stati inoltre osservati miglioramenti in ORR e una DoR superiore nel braccio in associazione rispetto al vemurafenib in monoterapia (Tabella 9).

Tabella 9 Risultati di efficacia per lo Studio MEK116513 (COMBI-v)

Endpoint	Analisi primaria (Data cut-off: 17-Apr-2014)		Analisi a 5 anni (Data cut-off: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progressione della malattia o decesso, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS Mediana (mesi) (95% CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Hazard Ratio (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P value	< 0,001		NA	
ORR^b % (95% IC)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Differenza ORR (95% IC)	13 (5,7; 20,2)			
P value	0,0005		NA	
DoR^c (mesi)				
Mediana (95% IC)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
a – Sopravvivenza libera da progressione (valutata dallo sperimentatore) b – Tasso di Risposta Globale = Risposta Completa + Risposta Parziale c – Durata della Risposta d – Al momento della valutazione, la maggioranza (il 59% di dabrafenib + trametinib e il 42% di vemurafenib) delle risposte valutate dallo sperimentatore erano ancora in corso NR = Non raggiunto NA = Non applicabile				

Terapia precedente con inibitori di BRAF

Ci sono dati limitati nei pazienti che assumevano la combinazione di trametinib con dabrafenib in progressione di malattia ad un precedente inibitore di BRAF.

La parte B dello studio BR113220 includeva una coorte di 26 pazienti che avevano avuto una progressione ad un inibitore di BRAF. L'associazione di trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno ha dimostrato un'attività clinica limitata nei pazienti che avevano avuto una progressione ad un inibitore di BRAF (vedere paragrafo 4.4). Il tasso di risposta confermata valutata dallo sperimentatore è stato del 15% (95% IC: 4,4; 34,9) e la PFS mediana è stata di 3,6 mesi (95% CI: 1,9; 5,2). Risultati analoghi sono stati osservati nei 45 pazienti che sono passati dalla monoterapia con dabrafenib all'associazione di trametinib 2 mg una volta al giorno e dabrafenib 150 mg due volte al giorno nella parte C di questo studio. In questi pazienti è stato osservato un tasso di risposta confermata del 13% (95% CI: 5,0; 27,0) con una PFS mediana di 3,6 mesi (95% CI: 2; 4).

Pazienti con metastasi cerebrali

L'efficacia e la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib in pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAF V600 che ha metastatizzato al cervello sono state studiate in uno studio di fase II non randomizzato, in aperto, multicentrico (studio COMBI-MB). Un totale di 125 pazienti sono stati arruolati in quattro coorti:

- Coorte A: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAFV600E con metastasi cerebrali asintomatiche senza precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1.
- Coorte B: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAFV600E con metastasi cerebrali asintomatiche con precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1.
- Coorte C: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAFV600D/K/R con metastasi cerebrali asintomatiche con o senza precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1.
- Coorte D: pazienti con melanoma positivo alla mutazione BRAFV600D/E/K/R con metastasi cerebrali sintomatiche con o senza precedente terapia locale diretta al cervello e performance status ECOG di 0 o 1 o 2.

L'endpoint primario dello studio era la risposta intracranica nella coorte A, definita come la percentuale di pazienti con una risposta intracranica confermata valutata dallo sperimentatore utilizzando i criteri modificati di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) versione 1.1. La risposta intracranica valutata dallo sperimentatore nelle coorti B, C e D era un endpoint secondario dello studio. A causa delle dimensioni ridotte del campione riflesse da ampio IC del 95%, i risultati nelle Coorti B, C e D dovrebbero essere interpretati con cautela. I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 10.

Tabella 10 Dati di efficacia da valutazione dello sperimentatore dallo studio COMBI-MB

Endpoints/ assessment	Tutta la popolazione di pazienti trattati			
	Coorte A N=76	Coorte B N=16	Coorte C N=16	Coorte D N=17
Tasso di risposta intracranica, % (95 % IC)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Durata della risposta intracranica, mediana, mesi (95% IC)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Tasso di risposta generale, % (95% IC)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Sopravvivenza libera da progressione, mediana, mesi (95% IC)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Sopravvivenza complessiva, mediana, mesi (95% IC)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = Intervallo di confidenza NR = Non raggiunto				

- Trametinib in monoterapia

Pazienti mai trattati in precedenza con inibitori di BRAF

L'efficacia e la sicurezza di trametinib nei pazienti con melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF (V600E e V600K) sono state valutate in uno studio di fase III, randomizzato, in aperto (MEK114267 [METRIC]). Era richiesto l'accertamento della presenza della mutazione BRAF V600 dei pazienti.

Pazienti che non erano mai stati sottoposti al trattamento (N = 322) o che potevano aver ricevuto un precedente trattamento chemioterapico nell'ambito metastatico [popolazione Intent to Treat (ITT)] sono stati randomizzati 2:1 per ricevere trametinib 2 mg una volta al giorno o chemioterapia (dacarbazina 1000 mg/m² ogni 3 settimane o paclitaxel 175 mg/m² ogni 3 settimane). Il trattamento per tutti i pazienti è continuato fino a progressione della malattia, morte o sospensione.

L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione dell'efficacia di trametinib in confronto alla chemioterapia rispetto alla PFS nei pazienti con melanoma avanzato/metastatico, positivo per la mutazione BRAF V600E/K senza precedente anamnesi di metastasi cerebrali (N = 273), che è considerata la popolazione di efficacia primaria. Gli obiettivi secondari sono stati la PFS nella popolazione ITT e la OS, la ORR e la DoR nella popolazione di efficacia primaria e nella popolazione ITT. Ai pazienti nel braccio con chemioterapia era consentito passare al braccio trametinib dopo conferma indipendente di progressione. Dei pazienti con progressione di malattia confermata nel braccio di trattamento con chemioterapia, un totale di 51 (47%) pazienti è passato a ricevere trametinib.

Le caratteristiche al basale erano bilanciate tra i vari gruppi di trattamento nella popolazione di efficacia primaria e nella popolazione ITT. Nella popolazione ITT, il 54% dei pazienti erano maschi e tutti erano di etnia caucasica. L'età mediana era di 54 anni (il 22% erano di età ≥65 anni); tutti i pazienti avevano un punteggio di performance ECOG di 0 o 1; ed il 3% aveva anamnesi di metastasi cerebrali. La maggior parte dei pazienti (87%) nella popolazione ITT avevano mutazione BRAF V600E e il 12% dei pazienti avevano mutazione BRAF V600K. La maggior parte dei pazienti (66%) non aveva ricevuto alcuna precedente chemioterapia per la malattia avanzata o metastatica.

I risultati di efficacia nella popolazione di efficacia primaria sono stati consistenti con quelli della popolazione ITT; pertanto solamente i dati di efficacia per la popolazione ITT sono presentati nella Tabella 11. Le Curve di Kaplan-Meier di OS valutata dallo sperimentatore (analisi post-hoc 20 Maggio 2013) sono presentate nella Figura 3.

Tabella 11 Risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore (popolazione ITT)

Endpoint	Trametinib	Chemioterapia^a
Progressione libera da malattia (PFS)	(N = 214)	(N = 108)
PFS mediana (mesi) (95% IC)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Hazard Ratio (95% IC) P value	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Tasso di risposta globale (%)	22	8
ITT = Intent to Treat; PFS = Progression-free survival; IC = Intervallo di confidenza.		
^a La chemioterapia includeva pazienti trattati con dacarbazina (DTIC) 1000 mg/m ² ogni 3 settimane o paclitaxel 175 mg/m ² ogni 3 settimane.		

Il risultato di PFS era coerente nel sottogruppo di pazienti con melanoma positivo per la mutazione V600K (HR = 0,50; [95% IC: 0,18; 1,35], p=0,0788).

È stata condotta un'ulteriore analisi di OS basata sulla data limite del 20 Maggio 2013, vedere Tabella 12.

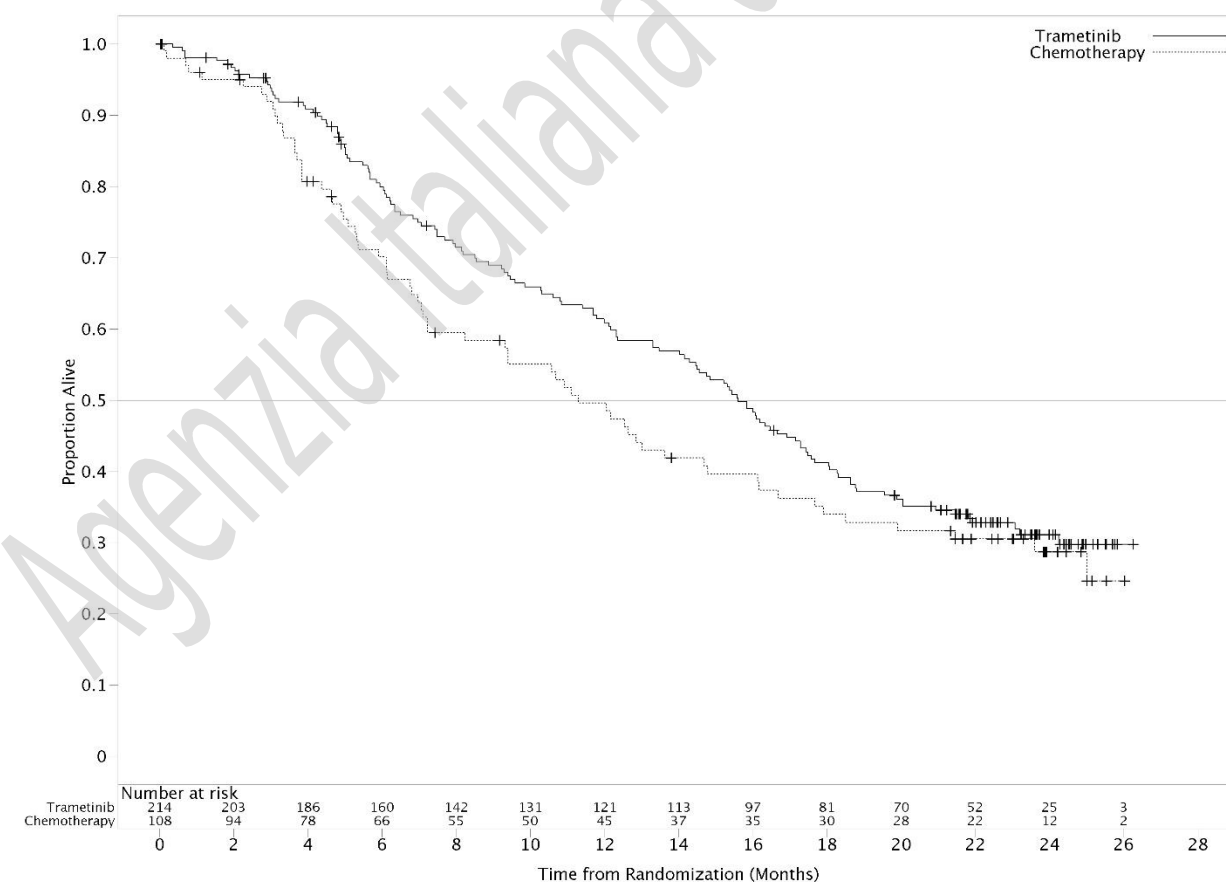
Ad Ottobre 2011, il 47% dei soggetti aveva crossato, mentre a Maggio 2013, il 65% dei soggetti aveva crossato all'altro trattamento.

Tabella 12 Dati di sopravvivenza dall'analisi primaria e post-hoc

Date di cut-off	Trattamento	Numero di decessi (%)	Mesi mediani di OS (95% IC)	Hazard ratio (95% IC)	Percentuale di sopravvivenza a 12 mesi (95% IC)
26 Ottobre 2011	Chemioterapia (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20 Maggio 2013	Chemioterapia (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39; 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61 (54; 67)

NR=Non raggiunta

Figura 3 Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale (OS –analisi ad hoc 20 Maggio 2013)



Precedente terapia con un inibitore di BRAF

In uno studio di fase II a singolo braccio, disegnato per valutare il tasso di risposta obiettiva, la sicurezza, e la farmacocinetica dopo una dose di trametinib di 2 mg una volta al giorno in pazienti con melanoma metastatico positivo per le mutazioni BRAF V600E, V600K, o V600D (MEK113583), sono state arruolate due coorti distinte: Coorte A: pazienti con precedente trattamento con un inibitore di BRAF con o senza altre terapie precedenti, Coorte B: pazienti con almeno una precedente chemioterapia o immunoterapia, senza un precedente trattamento con un inibitore di BRAF.

Nella coorte A di questo studio, trametinib non ha dimostrato attività clinica nei pazienti che erano andati incontro a progressione con una precedente terapia con inibitore di BRAF.

Trattamento adiuvante del melanoma in stadio III

BRF115532 (COMBI-AD)

L'efficacia e la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib sono state valutate in uno studio di fase III multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con melanoma cutaneo in stadio III (stadio IIIA metastasi linfonodali > 1 mm, IIIB, o IIIC) con una mutazione BRAF V600 E/K, dopo resezione completa.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere una terapia di associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno) o due placebo per un periodo di 12 mesi. L'arruolamento richiedeva la resezione completa del melanoma con linfadenectomia completa entro 12 settimane prima della randomizzazione. Non era permesso alcun precedente trattamento sistemico contro il cancro, inclusa la radioterapia. I pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie pregresse, se liberi da malattia per almeno 5 anni, erano eleggibili. I pazienti che presentavano tumori maligni con mutazione RAS confermata non erano eleggibili. I pazienti sono stati stratificati in base allo stato di mutazione BRAF (V600E versus V600K) e allo stadio della malattia precedente l'intervento usando l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition Melanoma Staging System (sulla base del sottostadio dello Stadio III, che indica diversi livelli di coinvolgimento oltre che dimensioni e ulcerazione del tumore primitivo). L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS) valutata dallo sperimentatore, definita come il tempo che intercorreva tra la randomizzazione, la recidiva o la morte per qualsiasi causa. La valutazione radiologica del tumore è stata condotta ogni 3 mesi per i primi due anni e successivamente ogni 6 mesi, fino a quando è stata osservata la prima recidiva. Gli endpoint secondari comprendono la sopravvivenza globale (OS, endpoint secondario chiave), libertà da recidiva (FFR) e la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS).

Un totale di 870 pazienti è stato randomizzato a ricevere la terapia in associazione (n=438) o il placebo (n=432). La maggior parte dei pazienti era caucasica (99%) e di sesso maschile (55%), con un'età media di 51 anni (il 18% era di età ≥65 anni). Lo studio ha incluso pazienti in tutti i sub-stadi della malattia allo stadio III prima della resezione; il 18% di questi pazienti aveva un coinvolgimento identificabile solo al microscopio e nessuna ulcerazione tumorale primaria. La maggior parte dei pazienti aveva una mutazione BRAF V600E (91%). Al momento dell'analisi primaria, la durata mediana del follow up (tempo dalla randomizzazione all'ultimo contatto o morte) era stata di 2,83 anni nel braccio con dabrafenib in associazione con trametinib e 2,75 anni nel braccio placebo.

I risultati dell'analisi primaria della RFS sono presentati nella Tabella 13. Lo studio ha mostrato una differenza statisticamente significativa per l'esito primario della RFS tra i bracci di trattamento, con una RFS mediana di 16,6 mesi per il braccio placebo e non ancora raggiunta per il braccio in associazione (HR: 0,47; intervallo di confidenza al 95%: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Il beneficio osservato per la RFS è stato costantemente dimostrato tra sottogruppi di pazienti stratificati per età, sesso e etnia. I risultati sono stati anche coerenti tra i fattori di stratificazione per lo stadio della malattia e il tipo di mutazione BRAF V600.

Tabella 13 Risultati di RFS riferiti dallo Sperimentatore per lo Studio BRF115532 (COMBI-AD analisi primaria)

Parametro RFS	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Numero di eventi, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Ricorrenza	163 (37%)	247 (57%)
Ricaduta con metastasi a distanza	103 (24%)	133 (31%)
Morte	3 (< 1%)	1 (< 1%)
Mediana (mesi)	NE	16,6
(95% IC)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard ratio ^[1]	0,47	
(95% IC)	(0,39; 0,58)	
Valore di p ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
tasso a 1 anno (95% IC)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
tasso a 2 anno (95% IC)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
tasso a 3 anno (95% IC)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

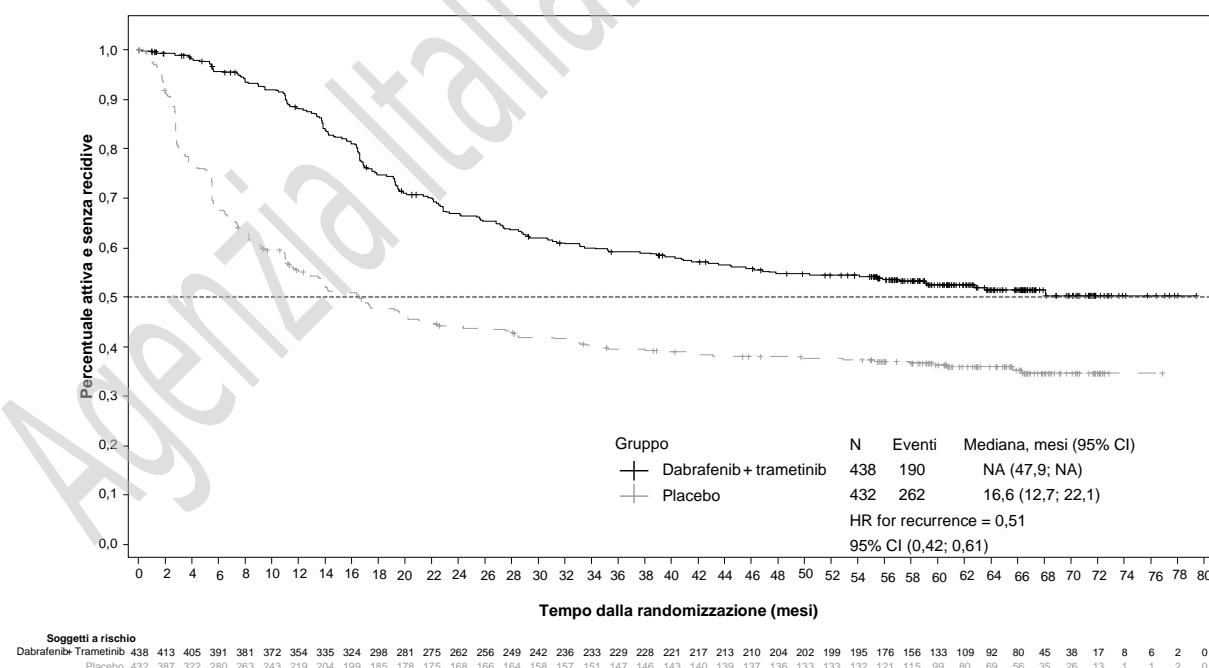
^[1] Hazard ratio ottenuto dal modello stratificato Pike.

^[2] Valore P ottenuto dal test di logrank stratificato bilaterale (i fattori di stratificazione erano lo stadio della malattia – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – e mutazione BRAF V600 tipo – V600E vs. V600K)

NE = non stimabile

Sulla base di dati aggiornati con ulteriori 29 mesi di follow-up rispetto all'analisi primaria (follow-up minimo di 59 mesi), il beneficio RFS è stato mantenuto con una HR stimata di 0,51 (IC 95%: 0,42; 0,61) (Figura 4). Il tasso di RFS a 5 anni è stato del 52% (IC 95%: 48; 58) nel braccio in associazione rispetto al 36% (IC 95%: 32; 41) nel braccio placebo.

Figura 4 Curve di Kaplan-Meier della RFS per lo studio BRF115532 (ITT population, risultati aggiornati)



Sulla base di 153 eventi (60 [14%] nel braccio in associazione e 93 [22%] nel braccio placebo) corrispondenti al 26% del target totale di 597 eventi di OS, il rapporto di rischio stimato per OS era 0,57 (IC 95%: 0,42; 0,79; p=0,0006). Questi risultati non hanno raggiunto il limite pre-specificato per rivendicare la significatività statistica a questa prima analisi provvisoria (HR=0,50; p=0,000019). Le stime di sopravvivenza a 1 e 2 anni dalla randomizzazione sono state rispettivamente del 97% e del 91% nel braccio in associazione e del 94% e 83% nel braccio placebo.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule

Studio BRF113928

L'efficacia e la sicurezza di trametinib in associazione con dabrafenib sono state valutate in uno studio di fase II, a tre coorti, multicentrico, non randomizzato e in aperto in cui erano stati arruolati pazienti con NSCLC in stadio IV con mutazione BRAF V600E. L'obiettivo primario era l'ORR secondo i criteri RECIST 1.1 valutato dallo sperimentatore. Gli obiettivi secondari erano DoR, PFS, OS, la sicurezza e la farmacocinetica di popolazione. ORR, DoR e PFS sono stati valutati anche da un Comitato di Controllo (Independent Review Committee (IRC)) come analisi di sensibilità.

Le coorti sono state arruolate in modo sequenziale:

- Coorte A: Monoterapia (dabrafenib 150 mg due volte al giorno), 84 pazienti arruolati. 78 pazienti avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico per la loro patologia metastatica.
- Coorte B: Terapia in associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno), 59 pazienti arruolati. 57 pazienti avevano effettuato 1-3 linee precedenti di trattamento sistemico per la patologia metastatica. 2 pazienti non avevano ricevuto alcun trattamento sistemico precedente ed erano stati inclusi nell'analisi per i pazienti arruolati nella coorte C.
- Coorte C: Terapia in associazione (dabrafenib 150 mg due volte al giorno e trametinib 2 mg una volta al giorno), 34 pazienti. Tutti i pazienti hanno ricevuto il medicinale in studio come trattamento di prima linea per la patologia metastatica.

Sul totale di 93 pazienti che sono stati arruolati nelle coorti B e C della terapia in associazione, la maggior parte dei pazienti era Caucasica (> 90%), la percentuale di donne e uomini era simile (54% verso 46%), con un'età mediana di 64 anni nei pazienti in seconda linea o maggiore, e di 68 anni nei pazienti in prima linea. La maggior parte dei pazienti (94%) arruolati nelle coorti trattate con la terapia in associazione aveva un performance status ECOG di 0 o 1. Ventisei (28%) pazienti non avevano mai fumato. La maggioranza dei pazienti aveva una istologia non-squamosa. Nella popolazione che aveva ricevuto trattamenti precedenti, 38 pazienti (67%) avevano ricevuto una linea di terapia sistemica antitumorale per la patologia metastatica.

Al momento dell'analisi primaria per l'endpoint primario ORR valutato dallo sperimentatore nella popolazione in prima linea era 61,1% (95% IC; 43,5%; 76,9%) e nella popolazione trattata in precedenza era 66,7% (95% IC; 52,9%; 78,6%). Questi risultati hanno raggiunto la significatività statistica per rifiutare l'ipotesi nulla che la ORR di dabrafenib in associazione con trametinib per questa popolazione NSCLC era pari o inferiore al 30%. I risultati di ORR valutati da IRC erano compatibili con quelli basati sulla valutazione dello sperimentatore. L'analisi finale dell'efficacia effettuata 5 anni dopo la prima dose dell'ultimo soggetto è riportata nella Tabella 14.

Tabella 14 Sintesi di efficacia nelle coorti di trattamento in associazione secondo la valutazione dello sperimentatore e secondo la revisione radiologica indipendente

Endpoint	Analisi	Associazione 1° Linea N=36 ¹	Associazione 2° Linea e oltre N=57 ¹
Risposta globale confermata n (%) (95% IC)	Sperimentatore	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	IRC	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
DoR mediana Mesi (95% IC)	Sperimentatore	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
PFS mediana Mesi (95% IC)	Sperimentatore	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
OS mediana Mesi (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ data cut-off: 7 Gennaio 2021

Altri studi - analisi della gestione della piressia

Studio CPDR001F2301 (COMBI-i) e Studio CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

La piressia è stata osservata nei pazienti trattati con la terapia di associazione dabrafenib e trametinib. Gli studi registrativi iniziali per la terapia di associazione nel melanoma non resecabile o metastatico (COMBI-d e COMBI-v; totale N=559) e nel melanoma adiuvante (COMBI-AD, N=435) raccomandavano di interrompere solo dabrafenib in caso di piressia (febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). In due studi successivi nel melanoma non resecabile o metastatico (braccio di controllo COMBI-i, N=264) e nel melanoma adiuvante (COMBI-Aplus, N=552), era suggerita l'interruzione di entrambi i farmaci quando la temperatura del paziente era $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), o al primo sintomo di piressia (COMBI-i; COMBI-Aplus per piressia ricorrente). Negli studi COMBI-i e COMBI-Aplus si è verificata una minore incidenza di piressia di grado 3/4, piressia complicata, ospedalizzazione dovuta a gravi eventi avversi di particolare interesse (AESI) relativi alla piressia, tempo trascorso in AESI relativi alla piressia e sospensione permanente di entrambi i farmaci dovuta agli AESI relativi alla piressia (questi ultimi solo nel setting adiuvante) rispetto agli studi COMBI-d, COMBI-v e COMBI-AD. Lo studio COMBI-Aplus ha raggiunto l'endpoint primario con un tasso composito dell'8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) per piressia di grado 3/4, ospedalizzazione dovuta a piressia o sospensione permanente del trattamento a causa di piressia rispetto al 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) per il controllo storico (studio COMBI-AD).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali

ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con trametinib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel melanoma e in neoplasie maligne (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Trametinib è assorbito per via orale con un tempo mediano per raggiungere la concentrazione plasmatica al picco di 1,5 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta media di una singola dose di una compressa da 2 mg è del 72% rispetto ad una micro dose per via endovenosa (e.v.). L'aumento nell'esposizione (C_{\max} e AUC) è risultato proporzionale alla dose dopo somministrazione ripetuta. Dopo somministrazione di una dose giornaliera di 2 mg una volta al giorno, la media geometrica allo stato stazionario di C_{\max} , $AUC_{(0-\tau)}$ e la concentrazione pre-dose sono state di 22,2 ng/mL, 370 ng*hr/mL e 12,1 ng/mL, rispettivamente, con un basso rapporto picco:valore minimo (1,8). La variabilità tra i soggetti allo stato stazionario era bassa (< 28%).

Trametinib si accumula in seguito a somministrazione giornaliera ripetuta con un tasso di accumulo medio di 6,0 alla dose di 2 mg una volta al giorno. Lo stato stazionario è stato raggiunto al Giorno 15.

La somministrazione di una singola dose di trametinib con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ha comportato una riduzione del 70% e del 10 % della C_{max} e della AUC, rispettivamente in confronto ad una condizione a digiuno (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Distribuzione

Il legame di trametinib alle proteine plasmatiche nell'uomo è del 97,4%. Trametinib ha un volume di distribuzione di circa 1200 litri determinato a seguito di una somministrazione di una microdose di 5 µg per via endovenosa.

Biotrasformazione

Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che trametinib viene metabolizzato principalmente attraverso la deacetilazione da sola o in associazione con la mono-ossigenazione. Il metabolita deacetilato è stato ulteriormente metabolizzato mediante glucuronidazione. L'ossidazione da CYP3A4 è considerata una via minore del metabolismo. La deacetilazione è mediata dalle carbossilesterasi 1b, 1c e 2, con possibili contributi da parte di ulteriori enzimi idrolitici.

Dopo dosi di trametinib singole e ripetute, trametinib è il principale componente che circola nel sangue come composto originale.

Eliminazione

L'emivita terminale media è di 127 ore (5,3 giorni) dopo somministrazione di una singola dose. La clearance plasmatica di trametinib e.v. è 3,21 l/ora.

Il recupero della dose totale era basso dopo un periodo di raccolta di 10 giorni (< 50%) a seguito di somministrazione di una singola dose orale di trametinib radiomarcato come soluzione, a causa della lunga emivita di eliminazione. Il materiale correlato al medicinale è stato escreto prevalentemente nelle feci (> 80 % della radioattività recuperata) ed in quantità minore nelle urine (≤ 19 %). Meno dello 0,1% della dose escreta veniva recuperata come composto originale nell'urina.

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione epatica

Le analisi di farmacocinetica di popolazione e i dati di uno studio di farmacologia clinica in pazienti con funzionalità epatica normale o con aumento lieve, moderato o severo della bilirubina e/o dell'AST (basato sulla classificazione del National Cancer Institute [NCI]) indicano che la funzionalità epatica non influisce in modo significativo sulla clearance del trametinib orale).

Compromissione renale

Considerata la bassa escrezione renale di trametinib, è improbabile che la compromissione renale abbia un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di trametinib. Le farmacocinetiche di trametinib sono state caratterizzate in 223 pazienti arruolati negli studi clinici con trametinib che avevano una compromissione renale lieve e 35 pazienti con compromissione renale moderata usando un'analisi farmacocinetica di popolazione. Una compromissione renale lieve e moderata non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di trametinib (< 6% per entrambi i gruppi). Non è disponibile alcun dato nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione (range da 19 a 92 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di trametinib. I dati di sicurezza nei pazienti di età ≥ 75 anni sono limitati (vedere paragrafo 4.8).

Etnia

Vi sono dati insufficienti per valutare il potenziale effetto della etnia sulla farmacocinetica di trametinib dal momento che l'esperienza clinica è limitata alla popolazione di etnia caucasica.

Popolazione pediatrica

Non è stato condotto alcuno studio per analizzare la farmacocinetica di trametinib nei pazienti pediatrici.

Peso corporeo e genere

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, è emerso che il genere e il peso influenzano la clearance orale di trametinib. Benché si preveda che i soggetti di sesso femminile essendo di dimensioni inferiori abbiano una maggior esposizione rispetto ai soggetti di sesso maschile più pesanti, è improbabile che queste differenze abbiano una rilevanza clinica e nessun aggiustamento della dose è richiesto.

Interazioni con medicinali

Effetti di trametinib sugli enzimi che metabolizzano i farmaci e i trasportatori: dati *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che sia improbabile che trametinib abbia effetto sulla farmacocinetica di altri medicinali. Sulla base di studi *in vitro*, trametinib non è un inibitore di CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 e CYP3A4. Trametinib è risultato essere un inibitore *in vitro* di CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19, un induttore di CYP3A4 e un inibitore dei trasportatori OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp e BCRP. Tuttavia, sulla base della bassa dose e della bassa esposizione sistemica clinica rispetto ai valori di potenza di inibizione o induzione *in vitro*, trametinib non è considerato essere un inibitore o induttore *in vivo* di questi enzimi o trasportatori, sebbene si possa verificare nell'intestino un'inibizione transitoria dei substrati di BCRP (vedere paragrafo 4.5).

Effetti di altri medicinali su trametinib: dati *in vivo* e *in vitro* suggeriscono che sia improbabile che la farmacocinetica di trametinib venga influenzata da altri medicinali. Trametinib non è un substrato degli enzimi CYP o dei trasportatori BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2, e MATE1. Trametinib è un substrato *in vitro* di BSEP e del trasportatore di efflusso P-gp. Nonostante sia improbabile che l'esposizione a trametinib sia influenzata dall'inibizione di BSEP, aumentati livelli di trametinib dopo forte inibizione del P-gp epatico non possono essere esclusi (vedere paragrafo 4.5).

Effetti di trametinib su altri medicinali: l'effetto di trametinib a dosi ripetute sulla farmacocinetica allo stato stazionario dei contraccettivi orali in associazione, noretindrone ed etinilestradiolo, è stato valutato in uno studio clinico che comprendeva 19 pazienti di sesso femminile con tumori solidi. L'esposizione al noretindrone è aumentata del 20% e l'esposizione all'etinilestradiolo è risultata simile quando somministrato insieme al trametinib. Sulla base di questi risultati, non è prevista alcuna perdita di efficacia dei contraccettivi ormonali quando somministrati insieme a trametinib in monoterapia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di cancerogenesi con trametinib. Trametinib non è risultato genotossico negli studi di valutazione delle mutazioni inverse nei batteri, di aberrazioni cromosomiche nelle cellule dei mammiferi e micronuclei nel midollo osseo dei ratti.

Trametinib può compromettere la fertilità femminile nell'uomo poiché negli studi a dosi ripetute sono stati osservati aumenti di follicoli cistici e diminuzioni dei corpi lutei nelle femmine di ratto ad esposizioni al di sotto dell'esposizione clinica nell'uomo sulla base della AUC.

Inoltre, nei ratti giovani a cui è stato somministrato trametinib, sono stati osservati diminuzione di peso delle ovaie, lievi ritardi nelle caratteristiche di maturazione sessuale femminile (apertura vaginale e aumento dell'incidenza di gemme terminali prominenti nella ghiandola mammaria) e lieve ipertrofia dell'epitelio di superficie dell'utero. Tutti questi effetti sono stati reversibili a seguito di un periodo di interruzione del trattamento e attribuibili all'effetto del farmaco. Tuttavia, negli studi di tossicità nel ratto e nel cane fino a 13 settimane di durata, non si sono osservati effetti del trattamento nei tessuti riproduttivi maschili.

Negli studi di tossicità dello sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli, trametinib ha indotto tossicità materna e dello sviluppo. Nei ratti sono stati osservati diminuzioni del peso fetale e aumenti delle perdite dopo impianto ad esposizioni al di sotto o leggermente al di sopra dell'esposizione clinica sulla base dell'AUC. In uno studio di tossicità dello sviluppo embrio-fetale con conigli, si è osservata diminuzione del peso corporeo fetale, aumento degli aborti, aumento dell'incidenza di ossificazione incompleta, e malformazioni scheletriche ad esposizioni sub-cliniche basate sull'AUC.

Negli studi a dosi ripetute gli effetti osservati dopo esposizione di trametinib sono rilevati soprattutto nella cute, nel tratto gastrointestinale, nel sistema ematologico, nelle ossa e nel fegato. Molte delle osservazioni sono reversibili dopo il periodo di recupero senza farmaco. Nei ratti sono stati osservati necrosi epatocellulare e aumenti delle transaminasi dopo 8 settimane alla dose $\geq 0,062$ mg/kg/die (circa 0,8 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC).

Nei topi, sono stati osservati riduzioni della frequenza cardiaca, del peso del cuore e della funzione ventricolare sinistra senza istopatologia cardiaca dopo 3 settimane alla dose $\geq 0,25$ mg/kg/die di trametinib (circa 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo sulla base dell'AUC) fino a 3 settimane. Nei ratti adulti, la mineralizzazione di molti organi è stata associata ad un aumento di fosforo sierico ed è stata strettamente associata con necrosi nel cuore, nel fegato e nel rene e ad emorragia nel polmone ad esposizioni paragonabili all'esposizione clinica nell'uomo. Nei ratti si è osservato ipertrofia delle fisi e un aumento del turnover osseo ma ci si aspetta che l'ipertrofia fisi non sia clinicamente rilevante per gli esseri umani adulti. Nei ratti e nei cani trattati con trametinib a esposizioni pari o inferiori all'esposizione clinica, sono state osservate necrosi del midollo osseo, atrofia linfoide nel timo e nel tessuto linfoide associato all'intestino (*Gut Associated Lymphoid Tissue* GALT), necrosi linfoide nei linfonodi, nella milza e nel timo, che potenzialmente possono compromettere la funzione immunitaria. Nei ratti giovani, è stato osservato un aumento del peso del cuore senza rilievi istopatologici a dosi di 0,35 mg/kg/die (approssimativamente due volte l'esposizione clinica dell'uomo adulto basata sull'AUC).

Trametinib è risultato fototossico in un saggio *in vitro* di assunzione del rosso neutro (NRU) con fibroblasti 3T3 di topo a concentrazioni significativamente maggiori dell'esposizione clinica (IC₅₀ a 2,92 µg/mL, ≥ 130 volte l'esposizione clinica basata sulla C_{max}), ad indicare che c'è un basso rischio di fototossicità per i pazienti che assumono trametinib.

Associazione con dabrafenib

In uno studio nei cani in cui trametinib e dabrafenib sono stati somministrati in associazione per 4 settimane, sono stati osservati segni di tossicità gastrointestinale e diminuzione della cellularità linfoide del timo a esposizioni inferiori rispetto a cani trattati con solo trametinib. Diversamente, tossicità simili sono state osservate come in studi in monoterapia comparabili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)
Sodio laurilsolfato
Biossido di silice colloidale (E551)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Polietilen glicole
Ossido di ferro giallo (E172)

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina (E460)
Ipromellosa (E464)
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)
Sodio laurilsolfato
Biossido di silice colloidale (E551)

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Titanio biossido (E171)
Polietilen glicole
Polisorbato 80 (E433)
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone chiuso

3 anni

Flacone aperto

30 giorni a non più di 30 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE), con chiusura in polipropilene a prova di bambino. Il flacone contiene un essiccante.

Confezioni: un flacone contiene 7 o 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mekinist 0,5 mg compresse rivestite con film

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

Mekinist 2 mg compresse rivestite con film

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 giugno 2014
Data del rinnovo più recente: 14 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco