

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MEKİNİST 2 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 2 mg trametinibe eşdeğer 2,254 mg trametinib dimetil sülfoksit içerir.

Yardımcı madde(ler):

Kroskarmelloz sodyum 4,95 mg

Sodyum lauril sülfat 0,068 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet).

Bir yüzünde “” diğer yüzünde “LL” işareti bulunan pembe, yuvarlak, bikonveks, çizgisiz, kenarları eğilimli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde BRAF V600 E mutasyonu olan Evre III melanomu olan yetişkin hastaların, tam rezeksiyonu takiben adjuvan tedavisi için endikedir. Adjuvan tedavide en fazla 12 ay süreyle kullanılabilir. Bu süre içerisinde progresyon gelişen hastalarda kullanılamaz. Hastalık progresyonu sonrası, MEKİNİST’e tek ajan veya kombinasyon olarak devam edilemez.

BRAF V600 E mutasyonu akredite laboratuvar da saptanmış olup EGFR veya ALK mutasyonu olmayan veya bilinmeyen, ECOG performans skoru 0-1, kemik iliği rezervi yeterli olan (nötrofil sayısı 1500, trombosit sayısı 100000 üzerinde olan), karaciğer ve renal fonksiyonları yeterli olan (ALT, AST, bilirubin ve serum kreatinin normalin en fazla 1,5 katı olan) lokal ileri evre veya metastatik küçük hücre dışı akciğer kanserli hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda olması durumunda dabrafenib ile birlikte progresyona kadar kullanımında endikedir.

MEKİNİST’in tek ajan olarak ilgili endikasyonlarda başlanması uygun değildir. Dabrafenibe bağlı komplikasyonlar gelişmesi nedeniyle dabrafenib kesildiğinde monoterapi olarak devam edilebilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

MEKİNİST ile tedavi, sadece kanser ilaçlarının uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve uygulanmalıdır.

MEKİNİST almadan önce, valide edilmiş bir test ile malign melanom hastaları için BRAF V600 ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları için BRAF V600 E mutasyonu taşıdığı doğrulanmalıdır.

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

Pozoloji:

Dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulandığında veya dabrafenibin kesilmesi gerektiği, monoterapi olarak kullanılması gerektiğinde önerilen MEKİNİST dozu, günde bir kez (QD) 2 mg'dır. Dabrafenibin önerilen dozu, MEKİNİST ile kombinasyon halinde kullanıldığında günde iki kez (BID) 150 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Hastaların, artık herhangi bir fayda görmeyene ya da kabul edilemez toksisite gelişene kadar MEKİNİST tedavisine devam etmeleri önerilir (bkz. Tablo 2). Adjuvan melanom durumunda, hastalar hastalık nüksü veya kabul edilemez toksisite görülmediği müddetçe 12 aylık bir süre boyunca tedavi edilmelidir.

Atlanan dozlar

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

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

Doz modifikasyonu

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

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

Tablo 1 Önerilen doz seviyesi azaltımları

Doz Seviyesi	MEKİNİST Dozu Dabrafenib ile kombinasyon	Dabrafenib Dozu* Sadece MEKİNİST ile kombine kullanıldığında
Başlangıç dozu	Günde bir kez 2 mg	Günde iki kez 150 mg
İlk doz azaltımı	Günde bir kez 1,5 mg	Günde iki kez 100 mg
İkinci doz azaltımı	Günde bir kez 1 mg	Günde iki kez 75 mg
Üçüncü doz azaltımı (Sadece kombinasyon)	Günde bir kez 1 mg	Günde iki kez 50 mg
MEKİNİST dozunun dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanıldığında günde bir kez 1 mg'ın altına düşürülmemesi önerilmektedir. Dabrafenib dozunun, MEKİNİST ile kombinasyon halinde kullanıldığında, günde iki kez 50 mg'ın altına düşürülmemesi önerilmektedir.		

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

Tablo 2 Herhangi bir advers reaksiyon derecesine göre doz modifikasyon şeması (pireksi hariç)

Derece (CTCAO)*	MEKİNİST için önerilen doz değişikliği Dabrafenib ile kombinasyon halinde kullanılır.
Derece 1 veya derece 2 (tolere edilebilir)	Tedaviye devam ediniz ve klinik olarak gerektiği şekilde izleyiniz.
Derece 2 (tolere edilemez) veya derece 3	Toksisite derece 0 - 1 olana dek tedaviye ara veriniz ve tedaviye yeniden başlarken, dozu bir doz düzeyinde azaltınız.
Derece 4	Tedaviyi kalıcı olarak durdurunuz ya da derece 0 – 1’e kadar tedaviye ara veriniz ve tedaviye yeniden başlarken, dozu bir doz düzeyinde azaltınız.

* Advers reaksiyonlar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAO) tarafından derecelendirilen klinik yan etkilerin şiddeti

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

Pireksi

Hastanın ateşi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ise tedaviye ara verilmelidir (monoterapi olarak kullanıldığında MEKİNİST ve kombinasyon halinde kullanıldığında hem MEKİNİST hem de dabrafenib). Nüks durumunda, pireksinin ilk belirtisinde de tedavi kesilebilir. İbuprofen veya asetaminofen/parasetamol gibi ateş düşürücü ilaçlarla tedaviye başlanmalıdır. Ateş düşürücü ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda oral kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir. Hastalar, enfeksiyon belirti ve bulguları açısından değerlendirilmeli ve gerekirse yerel uygulamalara göre tedavi edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). MEKİNİST veya kombinasyon halinde kullanıldığında hem MEKİNİST hem de dabrafenib, (1) eğer hasta en az 24 saat süreyle semptomsuzsa aynı doz seviyesinde veya (2) pireksi tekrarlıyorsa ve/veya dehidratasyon, hipotansiyon veya böbrek yetmezliği gibi başka bulgular eşlik ediyorsa, bir doz düzeyinde azaltılarak yeniden başlatılmalıdır.

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

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

Üveit

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

RAS mutasyonu pozitif kutanöz dışı maligniteler

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

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

Başlangıca kıyasla LVEF'te asemptomatik > %10'luk bir mutlak azalma görülen ve ejeksiyon fraksiyonu, kurum tarafından belirlenen normalin alt sınırının (LLN) altında olduğu hastalarda MEKİNİST tedavisine ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). MEKİNİST, dabrafenib ile kombinasyon halinde alındığında dabrafenib için doz modifikasyonu gerekli değildir. LVEF'in iyileşmesi halinde MEKİNİST tedavisi yeniden başlatılabilir fakat doz, dikkatli izlem ile bir doz düzeyinde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

MEKİNİST, derece 3 veya 4 sol ventriküler kardiyak disfonksiyonu ya da 4 hafta içinde düzelmeyen klinik olarak anlamlı LVEF azalması olan hastalarda bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Retinal ven oklüzyonu (RVO) ve retinal pigment epiteli dekolmanı (RPED)

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

Tablo 3 RPED için MEKİNİST'e ilişkin doz değişikliği önerileri

Derece 1 RPED	Düzelene kadar ayda bir retinal değerlendirme ile tedavi sürdürülür. RPED kötüleşirse aşağıdaki talimatlar izlenir ve MEKİNİST 3 haftaya kadar kesilir.
Derece 2-3 RPED	MEKİNİST, 3 haftaya kadar kesilir.
3 haftada içinde derece 0-1'e iyileşen derece 2-3 RPED	MEKİNİST, daha düşük bir dozda (0,5 mg azaltılmış) yeniden başlatılır veya günlük 1 mg MEKİNİST kullanan hastalarda bırakılır.
3 hafta içinde en azından derece 1'e iyileşmeyen derece 2-3 RPED	MEKİNİST, kalıcı olarak bırakılır.

İnterstisyel akciğer hastalığı (ILD)/Pnömonit

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

Uygulama şekli:

MEKİNİST, dolu bir bardak su ile oral yoldan alınmalıdır. MEKİNİST tabletleri, çiğnenmemeli ya da ezilmemelidir. MEKİNİST, yiyeceklerle birlikte alınmamalı ve yemeklerden en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır.

MEKİNİST dozunun her gün benzer saatlerde alınması önerilir. MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon halinde alındığında, MEKİNİST'in günlük tek dozu her gün aynı saatte, dabrafenibin ya sabah dozuyla ya da akşam dozuyla birlikte alınmalıdır.

Eğer hasta MEKİNİST aldıktan sonra kusarsa, hasta dozu yeniden almamalı, vakti geldiğinde bir sonraki planlı dozunu almalıdır.

MEKİNİST ile kombinasyon halinde verildiğindeki uygulama yöntemine dair bilgi için lütfen dabrafenib KÜB'üne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği görülen hastalarda MEKİNİST tedavisi ile ilgili veri bulunmamaktadır, dolayısıyla başlangıç dozunun ayarlanmasının gerekli olup olmadığı belirlenmemektedir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda monoterapi olarak veya dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Bir klinik farmakoloji çalışmasından elde edilen mevcut veriler, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliğinin MEKİNİST maruziyeti üzerinde sınırlı bir etkisi olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 5.2). Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda monoterapi olarak veya dabrafenib ile kombinasyon halinde uygulanan MEKİNİST dikkatle kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

MEKİNİST'in güvenliliği ve etkililiği, çocuklar ve adölesanlarda (18 yaş altı) kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir. Yavru hayvanlardaki çalışmalar, MEKİNİST'in erişkin hayvanlarda gözlenmemiş olan advers etkilerini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üstü hastalarda başlangıçta doz ayarlaması gerekli değildir.

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

Beyaz ırka mensup olmayan hastalar:

MEKİNİST'in güvenliliği ve etkililiği beyaz ırka mensup olmayan hastalarda kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

MEKİNİST, dabrafenib ile birlikte verildiğinde tedavi başlatılmadan önce dabrafenib KÜB'üne başvurulmalıdır. Dabrafenib tedavisi ile ilgili uyarı ve önlemler hakkında ek bilgi için lütfen dabrafenib KÜB'üne bakınız.

BRAF V600 testi

MEKİNİST'in güvenliliği ve etkililiği, melanomu BRAF V600 mutasyonu bakımından negatif test sonucu veren hastalarda değerlendirilmemiştir.

BRAF inhibitörlerine kıyasla MEKİNİST monoterapisi

MEKİNİST monoterapisi, BRAF V600 mutasyonu-pozitif rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalarda yapılan bir klinik çalışmada BRAF inhibitörü ile kıyaslanmamıştır. Çapraz çalışma kıyaslarına göre, genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım verileri MEKİNİST ve BRAF inhibitörleri arasında benzer etkililik göstermektedir, ancak genel yanıt oranları MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda BRAF inhibitörleri ile tedavi edildiği raporlanmış hastalardan daha düşüktür.

BRAF inhibitörü ile tedavi edilirken progrese olan melanom hastalarında dabrafenib ile kombinasyon halinde MEKİNİST

Önceki BRAF inhibitörü tedavisinde progrese olan, MEKİNİST+dabrafenib kombinasyonu kullanmakta olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur. Mevcut veriler, bu hastalarda kombinasyon tedavisinin etkililiğinin daha düşük olacağını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, önceden BRAF inhibitörü tedavisi görmüş olan popülasyonda kombinasyon ile tedaviye başlanmadan önce diğer tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bir BRAF inhibitör tedavisi altında progresyon sonrası tedavilerin ardışık kullanımı belirlenmemiştir.

Yeni maligniteler

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST uygulandığında kutanöz ve kutanöz dışı yeni maligniteler görülebilir.

Kutanöz maligniteler

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC)

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda cuSCC (keratoakantom dahil) vakaları bildirilmiştir. cuSCC olguları eksizyon ile tedavi edilebilir ve tedavi değişikliği gerektirmez. Lütfen dabrafenib KÜB'üne bakınız (bkz. Bölüm 4.4).

Yeni primer melanom

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile tedavi gören hastalarda yeni primer melanom bildirilmiştir. Yeni primer melanom olguları eksizyon ile tedavi edilebilir ve tedavi değişikliği gerektirmez. Lütfen dabrafenib KÜB'üne bakınız (bkz. Bölüm 4.4).

Kutanöz olmayan maligniteler

Etki mekanizmasına bağlı olarak, dabrafenib, RAS mutasyonları mevcudiyetinde kutanöz dışı malignitelerin gelişim riskini artırabilir. MEKİNİST'in dabrafenib ile birlikte kullanıldığı durumlarda lütfen dabrafenib KÜB'üne bakınız (bkz. Bölüm 4.4). Dabrafenib ile birlikte kullanımda RAS mutasyonu-pozitif maligniteler için MEKİNİST dozunda herhangi bir değişiklik gerekmez.

Kanama

Monoterapi olarak ve dabrafenib ile birlikte MEKİNİST kullanan hastalarda majör kanamalı olaylar ve ölümle sonuçlanan kanamalı olaylar dahil kanamalı olaylar meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Trombosit sayısı düşük olan (< 75.000) hastalar klinik çalışmalara dahil edilmediği için bu hastalarda bu olayların potansiyeli tespit edilmemiştir. Antitrombosit ya da antikoagülan tedavinin eşzamanlı kullanımı ile kanama riski artabilir. Kanama görülürse hasta, klinik durumun gerektirdiği şekilde tedavi edilmelidir.

LVEF azalması/Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu

MEKİNİST'in, monoterapi olarak ya da dabrafenib ile birlikte kullanıldığında LVEF'i azalttığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, ilk sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği ve LVEF azalması olayının başlangıcına kadar geçen medyan süre 2 ve 5 ay arasındadır.

MEKİNİST, sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan, New York Kalp Derneği Sınıf II, III veya IV kalp yetmezliği olan, son 6 ay içinde akut koroner sendrom geçiren, klinik anlamlı kontrol edilmeyen aritmileri ve kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir, bu nedenle bu popülasyonda kullanımın güvenliliği bilinmemektedir. LVEF, tüm hastalarda MEKİNİST ile tedavi başlatılmadan önce, tedavinin başlatılmasından bir ay sonra ve ardından tedavi sırasında yaklaşık olarak 3 aylık aralarla değerlendirilmelidir (doz değişikliği ile ilgili olarak bkz. Bölüm 4.2.)

MEKİNİST'i dabrafenib ile birlikte kullanan hastalarda, miyokardite bağlı akut, şiddetli sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna ilişkin nadir raporlar bulunmaktadır. Tedavi durdurulduğunda tam iyileşme gözlenmiştir. Hekimler, yeni veya kötüleşen kardiyak belirti veya bulguların görüldüğü hastalarda miyokardit olasılığı açısından tetikte olmalıdır.

Pireksi

Monoterapi olarak ve dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile yürütülen klinik çalışmalarda ateş bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ateşin insidansı ve şiddeti kombinasyon tedavisi ile artmaktadır (bkz. dabrafenib KÜB'ü Bölüm 4.4). Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST alan hastalarda ateşe şiddetli titreme, dehidratasyon ve bazı durumlarda akut böbrek yetmezliğine gidebilen hipotansiyon eşlik edebilir.

Hastanın ateşi $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ise tedavi (monoterapi olarak kullanıldığında MEKİNİST ve birlikte kullanıldığında hem MEKİNİST hem de dabrafenib) kesilmelidir (bkz. Bölüm 5.1). Nüks durumunda, ateşin ilk belirtisinde de tedavi kesilebilir. İbuprofen veya asetaminofen/parasetamol gibi ateş düşürücü ilaçlarla tedaviye başlanmalıdır. Ateş düşürücü ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda oral kortikosteroid kullanımı düşünülmelidir. Hastalar enfeksiyon belirti ve bulguları açısından değerlendirilmelidir. Ateş düzeldiğinde tedavi yeniden başlatılabilir. Ateş, diğer şiddetli belirti veya bulgularla ilişkiliyse, ateş düzeldiğinde ve klinik olarak uygun olduğunda tedaviye azaltılmış bir dozla yeniden başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Hipertansiyon

Önceden hipertansiyonu olan ya da olmayan hastalarda, monoterapi olarak ve dabrafenib ile birlikte uygulanan MEKİNİST ile ilişkili olarak kan basıncında yükselmeler bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Kan basıncı, MEKİNİST ile tedavi başlangıcında ölçülmeli ve tedavi süresince izlenmeli, gerektiğinde hipertansiyon standart tedavi ile kontrol altına alınmalıdır.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)/Pnömoni

Bir Faz III çalışmada, MEKİNİST monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %2,4'ünde (5/211) İAH veya pnömoni gelişmiştir; 5 hastanın tümünün hastaneye yatırılması gerekmiştir. İAH veya pnömoninin ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre, 160 gündür (aralık: 60-172 gün). MEK115306 ve MEK116513 çalışmalarında dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile tedavi edilen hastaların sırasıyla $< \%1$ (2/209) ve $\%1$ 'inde (4/350) pnömoni ya da İAH gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltrasyon gibi bulguları olan hastalar dahilILD veya pnömoni şüphesi olan hastalarda, klinik tetkiklerin sonuçları gelene kadar MEKİNİST'e ara verilir. Tedaviyle ilişkiliILD veya pnömoni

tanısı almış hastalarda MEKİNİST bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2). MEKİNİST dabrafenib ile birlikte kullanılıyorsa, dabrafenib ile tedaviye aynı dozda devam edilebilir.

Görme bozuklukları

Monoterapi olarak ve dabrafenib ile birlikte uygulanan MEKİNİST ile ilişkili olarak RPED ve RVO dahil görme ile ilgili bozukluklar görülebilir. MEKİNİST ile klinik çalışmalarda bulanık görme, görme keskinliğinde azalma gibi semptomlar ve diğer görsel olaylar gibi semptomlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik çalışmalarda, dabrafenib ile kombine MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda üveit ve iridosiklit de bildirilmiştir.

RVO öyküsü olan hastalarda MEKİNİST önerilmemektedir. Kontrol altına alınmamış glokom ya da oküler hipertansiyonu, kontrol altına alınmamış hipertansiyon, kontrol altına alınmamış diyabet veya hiperviskozite ya da hiperkoagülabilité sendromları dahil RVO'ya zemin hazırlayan etmenleri veya yatkınlık etmenleri bulunan hastalarda MEKİNİST'in güvenliliği belirlenmemiştir.

Eğer hastalar, MEKİNİST tedavisi sırasında herhangi bir zamanda merkezi görmede azalma, bulanık görme ya da görme kaybı gibi yeni görsel bozukluklar bildirirse, vakit geçirmeden bir oftalmolojik muayene yapılması önerilir. RPED tanılanırsa, Tablo 3'teki doz değişiklik planı izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2), üveit tanılanırsa lütfen dabrafenib KÜB'ü Bölüm 4.4'e başvurunuz. RVO teşhis edilen hastalarda MEKİNİST ile tedavi bir daha başlanmamak üzere bırakılmalıdır. RVO ya da RPED tanısından sonra, MEKİNİST ile birlikte alınan dabrafenib için herhangi bir doz değişikliği gerekli değildir. Üveit tanısından sonra, dabrafenib ile birlikte alınan MEKİNİST için herhangi bir doz değişikliği gerekli değildir.

Döküntü

MEKİNİST monoterapi çalışmalarında hastaların yaklaşık %60'ında, MEKİNİST+dabrafenib kombinasyon çalışmalarında hastaların yaklaşık %24'ünde döküntü gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Olguların büyük çoğunluğu, derece 1 ya da 2 olup dozlara ara verilmesini ya da dozun azaltılmasını gerektirmemiştir.

Rabdomiyoliz

Monoterapi olarak ya da dabrafenib ile birlikte MEKİNİST kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bazı durumlarda, hastalar MEKİNİST kullanmaya devam edebilmiştir. Daha şiddetli vakalarda hastaneye yatırılma, MEKİNİST tedavisine ara verilmesi veya kalıcı olarak bırakılması gerekmiştir. Rabdomiyoliz belirti veya bulguları, endike olduğu şekilde uygun klinik değerlendirme ve tedavi gerektirmelidir.

Böbrek yetmezliği

Klinik çalışmalarda dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği tanımlanmıştır. Lütfen dabrafenib KÜB'üne bakınız (bkz. Bölüm 4.4).

Pankreatit

Klinik çalışmalarda dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda pankreatit bildirilmiştir. Lütfen dabrafenib KÜB'üne bakınız (bkz. Bölüm 4.4).

Hepatik olaylar

Monoterapi olarak ve dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile yürütülen klinik çalışmalarda hepatik advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Monoterapi olarak ya da dabrafenib ile birlikte MEKİNİST tedavisi gören hastalarda karaciğer fonksiyonunun, MEKİNİST ile tedaviye

başlandıktan sonra 6 ay süreyle her 4 haftada bir izlenmesi önerilir. Daha sonra klinik olarak belirtildiği şekilde karaciğerin izlenmesine devam edilebilir.

Karaciğer bozukluğu

Metabolizma ve biliyer atılım MEKİNİST eliminasyonunun başlıca yolları olduğu için, MEKİNİST orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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

MEKİNİST, monoterapi olarak ya da dabrafenib ile birlikte kullanıldığında derin ven trombozu veya pulmoner emboli meydana gelebilir. Hastalarda nefes darlığı, göğüs ağrısı veya kol ya da bacakta şişme gibi DVT veya PE bulguları gelişirse hasta derhal tıbbi yardım almalıdır. Hayatı tehdit edici pulmoner emboli durumunda MEKİNİST ve dabrafenib bir daha başlanmamak üzere kesilir.

Şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR)

MEKİNİST/dabrafenib kombinasyon tedavisi sırasında, Stevens-Johnson's sendromu (SJS) dahil olmak üzere SCAR vakaları ve hayatı tehdit edebilen ya da ölümcül olabilen eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç reaksiyonu (DRESS) bildirilmiştir. Tedavi başlatılmadan önce, hastalar deri reaksiyonlarının belirti ve bulguları konusunda bilgilendirilmeli ve bu reaksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir. Eğer SCAR düşündürülen belirti ve bulgular ortaya çıkarsa, MEKİNİST ve dabrafenib ile tedavi durdurulmalıdır.

Gastrointestinal bozukluklar

Monoterapi olarak ve dabrafenib ile birlikte MEKİNİST kullanan hastalarda ölümcül sonucu da içeren kolit ve gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Monoterapi olarak veya dabrafenib ile birlikte MEKİNİST tedavisi, divertikülit öyküsü olan, gastrointestinal sistem metastazları ve gastrointestinal perforasyon riski olduğu bilinen tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı dahil olmak üzere gastrointestinal perforasyon için risk faktörleri olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Sarkoidoz

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda, çoğunluklu deri, akciğer, göz ve lenf nodlarını tutan sarkoidoz vakaları bildirilmiştir. Vakaların çoğunda MEKİNİST ve dabrafenib ile tedaviye devam edilmiştir. Sarkoidoz tanısı durumunda ilgili tedavi düşünülmelidir. Sarkoidozun hastalık progresyonu olarak yanlış yorumlanmaması önemlidir.

Hemofagositik lenfositik lenfositik

Pazarlama sonrası deneyimde, dabrafenib ile birlikte trametinib ile tedavi edilen hastalarda hemofagositik lenfositik lenfositik (HLH) gözlenmiştir. Trametinib, dabrafenib ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. HLH'nin doğrulanması halinde, trametinib ve dabrafenib uygulaması kesilmeli ve HLH tedavisi başlatılmalıdır.

Tümör lizis sendromu (TLS)

Ölümcül olabilen TLS'nin ortaya çıkışı, dabrafenib'in trametinib ile kombinasyon halinde kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). TLS için risk faktörleri arasında yüksek tümör yükü, önceden var olan kronik böbrek yetmezliği, oligüri, dehidratasyon, hipotansiyon ve asidik idrar bulunur. TLS açısından risk faktörleri olan hastalar, yakından izlenmeli ve profilaktik hidrasyon düşünülmelidir. TLS, klinik olarak yönlendirilen şekilde derhal tedavi edilmelidir.

Sodyum

MEKİNİST, tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin MEKİNİST üzerindeki etkileri:

MEKİNİST, ağırlıklı olarak hidrolitik enzimler (örn. karboksil-esterazlar) aracılı deasetilasyon yoluyla metabolize olduğu için, farmakokinetiğinin metabolik etkileşimler yoluyla diğer ajanlardan etkilenmesi olası değildir (bkz. Bölüm 5.2). Bu hidrolitik enzimler aracılığıyla ilaç-ilaç etkileşimleri göz ardı edilememektedir ve MEKİNİST'e maruziyeti etkileyebilir.

MEKİNİST, eflüks taşıyıcısı P-gp'nin *in vitro* substratıdır. Hepatik P-gp'nin güçlü inhibisyonunun MEKİNİST düzeyinde artışa yol açma olasılığı dışlanamadığı için, MEKİNİST, P-gp'nin güçlü inhibitörleri olan tıbbi ürünler (örn. verapamil, siklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol) ile bir arada uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

MEKİNİST'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri:

In vitro ve *in vivo* verilere dayanarak, MEKİNİST'in CYP enzimleri veya taşıyıcılar ile etkileşim aracılığıyla diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini anlamlı olarak etkilemesi olası değildir (bkz. Bölüm 5.2).

MEKİNİST, bağırsakta BCRP substratlarının (örn. pitavastatin) geçici inhibisyonuna neden olabilir. Bu durum bu ajanların ve MEKİNİST dozlarının aşamalı olarak uygulanması (2 saatlik arayla) ile azaltılabilir.

Klinik verilere göre, trametinib monoterapisi ile birlikte uygulandığında hormonal kontraseptiflerin etkililiğinde herhangi bir kayıp beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Dabrafenib ile kombinasyon:

MEKİNİST, dabrafenib ile birlikte kullanıldığında, etkileşimler için dabrafenib KÜB'ü Bölüm 4.4 ve 4.5'e bakınız.

Yiyeceklerin MEKİNİST üzerindeki etkisi:

Hastalar, MEKİNİST'i, yiyeceklerin MEKİNİST emilimi üzerindeki etkisi nedeniyle yemeklerden en az 1 saat önce ya da 2 saat sonra monoterapi olarak ya da dabrafenib ile birlikte almalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi süresince ve MEKİNİST tedavisinin kesilmesinden sonra 16 hafta boyunca etkili doğum kontrol yöntemlerini kullanmaları önerilmektedir.

Dabrafenib ile kullanım, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir ve bu nedenle MEKİNİST, dabrafenib ile birlikte kullanıldığında bariyer yöntemi gibi alternatif bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Daha fazla bilgi için dabrafenib KÜB'üne bakınız.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda, MEKİNİST ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3). MEKİNİST, gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

MEKİNİST, gebelik döneminde kullanılırsa veya hasta MEKİNİST tedavisi sırasında gebe kalırsa, hasta fetus için potansiyel zarar riski konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

MEKİNİST'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok tıbbi ürün anne sütüne geçtiği için, emzirilen bebekte oluşabilecek risk göz ardı edilemez. MEKİNİST, emziren annelere uygulanmamalıdır. Emzirmenin bebeğe ve tedavinin anneye yararı dikkate alınarak, emzirmenin kesilmesine ya da MEKİNİST tedavisinin kesilmesine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite

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

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST uygulanan erkekler:

Dabrafenib uygulanan hayvanlarda spermatogenez üzerinde etkiler gözlemlenmiştir. Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST uygulanan erkek hastalar, irreversibl olabilen spermatogenezde bozulma risk potansiyeli konusunda bilgilendirilmelidir. Daha fazla bilgi için dabrafenib Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

MEKİNİST monoterapisinin güvenliliği, günde bir kez 2 mg MEKİNİST ile tedavi edilen BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu 329 hastadan oluşan MEK114267, MEK113583 ve MEK111054 çalışmalarındaki entegre güvenlilik popülasyonunda değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 211'i randomize açık etiketli bir Faz III çalışma MEK114267'de (METRIC) BRAF V600 mutant melanom için MEKİNİST ile tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). MEKİNİST için en yaygın advers reaksiyonlar (insidans $\geq$ %20) döküntü, ishal, yorgunluk, periferik ödem, bulantı ve dermatit akneiformdur.

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST'in güvenliliği, günde 1 kez 2 mg MEKİNİST ve günde 2 kez 150 mg dabrafenib ile tedavi edilen BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen ya da metastatik melanomlu, tam rezeksiyonu takiben (adjuvan tedavi) evre III BRAF V600 mutasyonlu melanomlu ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan 1076 hastadan oluşan entegre güvenlilik popülasyonunda değerlendirilmiştir. Bu hastaların 559'u MEK115306 (COMBI-d) ve MEK116513 (COMBI-v) olmak üzere iki randomize Faz III çalışmada BRAF V600 mutant melanom için kombinasyonla, 435'i randomize Faz III çalışma BRF115532'de (COMBI-AD) tam rezeksiyon sonrasında evre III BRAF V600 mutasyonlu melanomun adjuvan tedavisinde kombinasyonla ve 82'si çok kohortlu, randomize olmayan Faz II çalışma BRF113928'de BRAF V600 mutant KHDAK için kombinasyonla tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm

5.1).

MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon tedavisinin en yaygın advers reaksiyonları ($\geq$ %20 insidans) ateş, yorgunluk, bulantı, üşüme, baş ağrısı, ishal, kusma, eklem ağrısı ve döküntüyü içermektedir.

Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası gözetimden elde edilen monoterapi ve dabrafenib ile birlikte trametinib ile ilişkili advers reaksiyonlar aşağıda liste halinde verilmiştir.

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

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

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

MEKİNİST monoterapisi ile advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Folikülit, paronişi, selülit, püstüler döküntü

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın: Aşırı duyarlılık^a

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Dehidratasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Periferik nöropati (duyusal ve motor nöropati dahil)

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, periorbital ödem, görme bozukluğu

Yaygın olmayan: Koryoretinopati, papil ödem, retina dekolmanı, retinal ven oklüzyonu

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Sol ventrikül disfonksiyonu, azalmış ejeksiyon fraksiyonu, bradikardi

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği

Bilinmiyor: Atriyovenriküler blok^b

Vasküler hastalıkları

Çok yaygın: Hipertansiyon, kanama^c

Yaygın: Lenf ödem

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları

Çok yaygın: Öksürük, dispne

Yaygın: Pnömoni

Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: İshal, bulantı, kusma, kabızlık, karın ağrısı, ağız kuruluğu

Yaygın: Stomatit

Yaygın olmayan: Gastrointestinal perforasyon, kolit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Döküntü, dermatit akneiform, cilt kuruluğu, kaşıntı, alopesi

Yaygın: Eritem, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, deri çatlakları, deri yarıkları

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Rabdomiyoliz

Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Yorgunluk, periferik ödem, ateş

Yaygın: Yüz ödemi, mukoza enflamasyonu, asteni

Araştırmalar:

Çok yaygın: Aspartat aminotransferaz düzeyinde artış

Yaygın: Alanin aminotransferaz düzeyinde artış, kan alkalen fosfataz düzeyinde artış, kan kreatin fosfokinaz düzeyinde artış

^a Ateş, döküntü, karaciğer transaminaz düzeylerinde artış ve görme bozuklukları ile birlikte görülebilir.

^b Tam bir atriyoventriküler blok

^c Bunlarla sınırlı olmamak kaydıyla söz konusu vakalar: Epistaksi, hematokezya, diş eti kanaması, hematüri ve rektal, hemoroidal, mide, vajinal, konjunktival, intrakraniyal kanama ve işlem sonrası kanamadır.

Dabrafenib ile birlikte trametinib ile advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın: Nazofarenjit

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, selülit, folikülit, paronişi, püstüler döküntü

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

Yaygın: Kutanöz skuamöz hücreli karsinom^a, papillom^b, seboreik keratoz

Yaygın olmayan: Yeni primer melanom^c, akrokordon (et beni)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Nötropeni, anemi, trombositopeni, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık^d, sarkoidoz

Seyrek: Hemofagositik lenfositosis

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: İştah azalması

Yaygın: Dehidratasyon, hiponatremi, hipofosfatemi, hiperglisemi,

Bilinmiyor: Tümör lizis sendromu (TLS)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: Periferik nöropati (duyusal ve motor nöropati dahil)

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, görme bozukluğu, üveit

Yaygın olmayan: Koryoretinopati, retina dekolmanı, periorbital ödem

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Ejeksiyon fraksiyonu azalması

Yaygın olmayan: Atriyoventriküler blok^e, bradikardi

Bilinmiyor: Miyokardit

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon, kanama^f

Yaygın: Hipotansiyon, lenfödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük

Yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

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

Yaygın: Ağız kuruluğu, stomatit

Yaygın olmayan: Pankreatit, kolit

Seyrek: Gastrointestinal perforasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Cilt kuruluğu, kaşıntı, döküntü, eritem^h

Yaygın: Dermatitis akneiform, aktinik keratoz, gece terlemesi, hiperkeratoz, alopesi, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, deri lezyonu, hiperhidroz, pannikülit, deri fissürleri, ışığa duyarlılık

Yaygın olmayan: Akut febril nötrofilik dermatoz

Bilinmiyor: Stevens-Johnson's sendromu, eozinofili ve sistemik semptomlar ile birlikte ilaç reaksiyonu, jeneralize ekzfoliyatif dermatit, dövmeyle ilişkili cilt reaksiyonları

Kas-iskelet ve bağ doku bozuklukları

Çok yaygın: Artralji, miyalji, ekstremitelerde ağrı, kas spazmlarıⁱ

Monoterapi olarak veya dabrafenib ile birlikte kullanıldığında MEKİNİST'in LVEF'de azalmaya yol açtığı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda, sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği ve LVEF azalmasının ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 2 ila 5 ay arasında olmuştur. Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST'in entegre güvenlik popülasyonunda çoğu asemptomatik ve geri dönüşümlü vaka olan hastaların %6'sında (65/1076) LVEF düzeyinde azalma bildirilmiştir. LVEF değeri, standart LLN'den düşük olan hastalar MEKİNİST ile klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. MEKİNİST, sol ventrikül fonksiyonunu bozabilecek durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pireksi:

Monoterapi olarak veya dabrafenib ile birlikte MEKİNİST ile yapılan klinik çalışmalarda pireksi bildirilmiştir, bununla birlikte pireksinin insidansı ve şiddeti, kombinasyon tedavisi ile artmıştır. Dabrafenib KÜB'ü Bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız.

Hepatik olaylar:

MEKİNİST'in monoterapi olarak veya dabrafenib ile birlikte kullanıldığı klinik çalışmalarda hepatik yan etkiler bildirilmiştir. ALT ve AST artışı en yaygın hepatik yan etkiler olup, çoğunluğu derece 1 veya 2'dir. MEKİNİST tedavisi için bu karaciğer olaylarının %90'ından fazlası tedavinin ilk 6 ayı içinde meydana gelmiştir. Hepatik olaylar, klinik çalışmalarda her 4 haftada bir izlem ile tespit edilmiştir. MEKİNİST, monoterapi olarak ya da dabrafenib ile birlikte tedavi edilen hastaların 6 ay boyunca her 4 haftada bir karaciğer fonksiyonu izlemi yaptırması önerilmektedir. Sonrasında karaciğer izlemi klinik olarak belirtildiği şekilde sürdürülebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hipertansiyon:

Önceden hipertansiyonu olan ya da olmayan hastalarda, monoterapi olarak ve dabrafenib ile birlikte uygulanan MEKİNİST ile ilişkili olarak kan basıncında yükselmeler bildirilmiştir. Kan basıncı, MEKİNİST ile tedavi başlangıcında ölçülmeli ve tedavi süresince izlenmeli, gerektiğinde hipertansiyon standart tedavi ile kontrol altına alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)/Pnömoni:

Monoterapi olarak veya dabrafenib ile birlikte uygulanan MEKİNİST ile tedavi edilen hastalarda İAH veya pnömoni gelişebilir. Yeni veya progresif pulmoner semptomlar ve öksürük, dispne, hipoksi, plevral efüzyon veya infiltratı da içeren bulguları olan hastalar dahil İAH veya pnömoni şüphesi olan hastalarda klinik değerlendirmeye yönelik sonuçlar beklenirken MEKİNİST'e ara verilmelidir. Tedaviyle ilişkili İAH veya pnömoni tanısı almış hastalarda MEKİNİST bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Görme bozukluğu:

MEKİNİST tedavisinde, RPED ve RVO dahil görme bozukluğu ile ilişkili olaylar gözlenmiştir. MEKİNİST ile yapılan klinik çalışmalarda bulanık görme, görme keskinliğinde azalma ve diğer görme bozuklukları gibi semptomlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Döküntü:

Döküntü, entegre güvenlik popülasyonunda monoterapi olarak verildiğinde hastaların yaklaşık %60'ında, MEKİNİST+dabrafenib kombinasyon çalışmalarında hastaların yaklaşık %24'ünde gözlenmiştir.

Olguların büyük çoğunluğu derece 1 ya da 2 olup dozlara ara verilmesini ya da dozun azaltılmasını gerektirmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Rabdomiyoliz:

Monoterapi olarak veya dabrafenib ile birlikte MEKİNİST kullanan hastalarda rabdomiyoliz bildirilmiştir. Rabdomiyoliz belirti veya bulguları, belirtildiği şekilde uygun klinik değerlendirme ve tedavi gerektirmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Pankreatit:

MEKİNİST ile birlikte dabrafenib ile tedavi edilen hastalarda pankreatit bildirilmiştir. Dabrafenib KÜB'üne bakınız.

Böbrek yetmezliği:

MEKİNİST ile birlikte dabrafenib ile tedavi edilen hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Dabrafenib KÜB'üne bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). MEKİNİST, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Beyin metastazları olan hastalarda dabrafenib ile birlikte MEKİNİST:

MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği, beyin metastazları bulunan BRAF V600 mutant melanomlu hastalarla yapılan çok kohortlu, açık etiketli bir Faz II çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hastalarda gözlenmiş güvenlik profili, kombinasyonun birleştirilmiş güvenlik profili ile tutarlı gibi görünmektedir.

Geriatrik popülasyon:

Rezeke edilemeyen ya da metastatik melanomlu hastalarda MEKİNİST ile yapılan faz III çalışmada (n = 211), 49 hasta (%23) ≥ 65 yaşında, 9 hasta (%4) ≥ 75 yaşındadır. Advers reaksiyonlar (AR) ve ciddi advers reaksiyonlar (CAR) görülen hastaların oranı, < 65 yaş ve ≥ 65 yaşındaki hastalarda benzer olmuştur. ≥ 65 yaşındaki hastaların ilacının kalıcı olarak kesilmesine, dozun azaltılmasına ve tedaviye ara verilmesine yol açan advers reaksiyonlar deneyimleme olasılığı, < 65 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur.

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST'in entegre güvenlik popülasyonunda (n=1076) 265 hasta (%25) ≥ 65 yaşında, 62 hasta (%6) ≥ 75 yaşındadır. Tüm çalışmalarda, advers reaksiyonlar yaşayan hastaların oranı < 65 yaş ve ≥ 65 yaş hastalar arasında benzer bulunmuştur. ≥ 65 yaşındaki hastaların tıbbi ürünün bir daha başlanmamak üzere kesilmesine, dozun azaltılmasına ve dozlara ara verilmesine yol açan advers reaksiyonlar ve ciddi advers reaksiyonlar deneyimleme olasılığı, < 65 yaşındaki hastalara kıyasla daha yüksek olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

MEKİNİST ile yapılan klinik çalışmalarda bir adet kazara doz aşımı olgusu bildirilmiştir; 4 mg'lık tek bir doz. Bu MEKİNİST doz aşımı olayından sonra herhangi bir advers olay (AO) bildirilmemiştir. MEKİNİST+dabrafenib kombinasyonu ile yürütülen klinik çalışmalarda 11 hasta MEKİNİST doz aşımı bildirmiştir (4 mg), herhangi bir ciddi advers olay bildirilmemiştir. Doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı meydana gelirse, gerekli izlem de yapılarak hastaya destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünmodüle edici ajanlar, antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri, mitojenle aktive edilen protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EE01

Etki mekanizması:

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

Dabrafenib ile kombinasyon:

Dabrafenib, RAF kinazlarının bir inhibitörüdür. BRAF'ın onkogenik mutasyonları, RAS/RAF/MEK/ERK yolağının yapısal aktivasyonuna yol açar. Bu şekilde, MEKİNİST ve dabrafenib bu yolda MEK ve RAF olmak üzere iki kinazı inhibe eder ve dolayısıyla kombinasyon, yolda eş zamanlı inhibisyon sağlar. MEKİNİST'in dabrafenib ile kombinasyonu, *in vitro* koşullarda BRAF V600 mutasyonu-pozitif melanom hücre dizilerinde anti-tümör aktivite göstermiştir ve *in vivo* koşullarda BRAF V600 mutasyonu-pozitif melanom ksenograftlarında direnç gelişimini geciktirmiştir.

BRAF mutasyon durumunun belirlenmesi:

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST almadan önce, hastaların geçerli bir testle doğrulanmış olan BRAF V600 mutasyonu pozitif tümör durumuna sahip olması gerekmektedir.

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

Daha sonra, tüm hasta örnekleri CE uygunluk işareti olan geçerli bioMerieux (bMx) THxID BRAF tayini ile tekrar araştırılmıştır. bMx THxID BRAF tayini, FFPE tümör dokusundan ekstrakte edilen DNA üzerinde gerçekleştirilen allele özgü bir PCR'dir. Test, BRAF V600E ve V600K mutasyonlarını yüksek duyarlılıkla belirlemek üzere tasarlanmıştır (FFPE tümör dokusundan ekstrakte edilen DNA kullanarak arka planda yabancıl tip dizilere karşı %5 V600E ve V600K dizisine kadar). Retrospektif iki yönlü Sanger dizi belirleme analizi ile gerçekleştirilen

klirik ve klinik dışı çalışmalar, testin aynı zamanda daha az yaygın olan BRAF V600D mutasyonunu ve V600E/K601E mutasyonunu daha dışuk duyarlılıkla belirlendiğini göstermiştir. THxID BRAF testi ile mutasyon için pozitif sonuç veren ve daha sonra referans yöntemle dizi tespiti gerçekleştirilen klinik dışı ve klinik alışmalardakirneklerde (n = 876), testinz günlüğü %94 bulunmuştur.

Farmakodinamik etkiler:

MEKİNİST, BRAF mutant melanom tümör hücre dizisinde ve melanom ksenograft modellerinde fosforlanmış ERK düzeylerini baskılar.

BRAF ve NRAS mutasyonu-pozitif melanomlu hastalarda, MEKİNİST uygulaması, fosforlanmış ERK'nın inhibisyonu, Ki67'nin inhibisyonu (hücre proliferasyon göstergesi) ve p27'de (bir apoptoz göstergesi) artışlar dahil olmakzere tümör biyogstergelerinde doza bağlı değişikliklere neden olmuştur. Günde bir kez 2 mg dozun tekrarlı uygulamasını takiben gözlenen ortalama MEKİNİST konsantrasyonları, 24-saatlik dozlama aralığında klinikncesi hedef konsantrasyonu geçmekte ve bu şekilde, MEK yolağının sürekli inhibisyonunu sağlamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Rezeke edilemeyen veya metastatik melanom

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

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST:

Önceden tedavi görmemiş hastalar

BRAF V600 mutasyonlu rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu yetişkin hastaların tedavisinde dabrafenib (günde iki kez 150 mg) ile birlikte MEKİNİST (günde bir kez 2 mg) iinnerilen dozun etkililiği ve güvenliliği, iki Faz III ve bir destekleyici Faz I/II çalışmada araştırılmıştır.

MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 (COMBI-d), rezeke edilemeyen (derece IIIC) veya metastatik (derece IV) BRAF V600E/K mutasyonu pozitif kutanöz melanomu olan gönüllüler için birinci basamak tedavi olarak MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyonunun dabrafenib ve plasebo ile karşılaştırıldığı bir Faz III, randomize, çift kör çalışmadır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası araştırıcı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PS) ve kritik ikincil sonlanım noktası genel sağkalım (GS) olmuştur. Gönüllüler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ($\leq$ normalinst sınırına (NS) karşı $>$ NS) ve BRAF mutasyonuna (V600K'ya karşı V600E) göre sınıflandırılmıştır.

Toplam 423 gönüllü kombinasyon tedavisi (N=211) ya da dabrafenib (N=212) almakzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların çoğu beyaz ırktan ($>$ %99) ve erkek (%53) olup medyan yaş 56'dır (%28'i $\geq$ 65 yaşındadır). Hastaların büyük çoğunluğu Evre IV M1c hastasıdır (%67). Çoğu hastada başlangıçta LDH $\leq$ NS (%65), ECOG performans skoru 0'dır (%72) ve bir visseral hastalık bulunmaktadır (%73). Hastaların büyük oğunluğuunda BRAF V600E mutasyonu bulunmaktadır (%85). Beyin metastazları olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

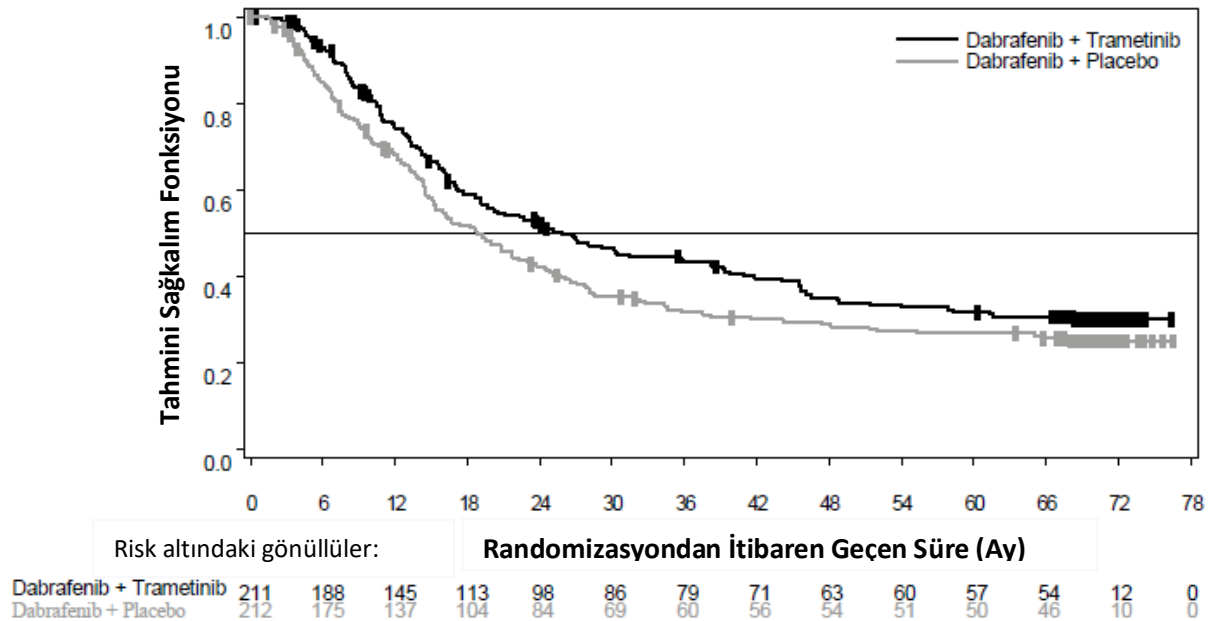
Medyan GS ve tahmini 1 yıllık, 2 yıllık, 3 yıllık, 4 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları, Tablo 4'te sunulmaktadır. 5 yılda gerçekleştirilen bir GS analizinde, kombinasyon kolu için ortalama GS, dabrafenib monoterapisine göre yaklaşık 7 ay daha uzun olmuş (25,8 aya karşı 18,7 ay), 5 yıllık sağkalım oranları, dabrafenib monoterapisi için %27'ye karşılık kombinasyon için %32 bulunmuştur (Tablo 4, şekil 1). Kaplan-Meier GS eğrisinin 3 ila 5 yıl arasında stabilize olduğu görülmektedir (bkz. şekil 1). 5 yıllık GS oranı, tedavi başlangıç LDH düzeyleri normal olan

hastalar için kombinasyon kolunda %40 (%95 GA: 31,2; 48,4) iken, dabrafenib monoterapi kolunda %33 (%95 GA: 25; 41) olmuştur. Başlangıcında LDH düzeyleri yüksek olan hastalar için ise dabrafenib monoterapi kolunda %14'e (%95 GA: 6,8; 23,1) karşı kombinasyon kolunda %16 (%95 GA: 8,4; 26) bulunmuştur.

Tablo 4 Çalışma MEK115306 (COMBI-d) için GS sonuçları

	GS analizi (veri kesme tarihi: 12 Ocak 2015)		5 yıllık GS analizi (veri kesme tarihi: 10 Aralık 2018)	
	Dabrafenib + MEKİNIŞT (n=211)	Dabrafenib + Plasebo (n=212)	Dabrafenib + MEKİNIŞT (n=211)	Dabrafenib + Plasebo (n=212)
Hasta sayısı				
Ölen (olay), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
GS tahminleri (ay)				
Medyan (%95 GA)	25,1 (19,2; U)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,71 (0,55; 0,92)		0,8 (0,63; 1,01)	
p değeri	0,011		GD	
Genel sağkalım tahmini, % (%95 GA)	Dabrafenib + MEKİNIŞT (n=211)		Dabrafenib + Plasebo (n=212)	
1 yılda	74 (66,8; 79)		68 (60,8; 73,5)	
2 yılda	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
3 yılda	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
4 yılda	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
5 yılda	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33)	

U = Ulaşılmadı, GD = Geçerli değil



Şekil 1 Çalışma MEK115306 için Kaplan-Meier GS Eğrileri (ITT Popülasyonu)

Birincil sonlanım noktası PS'de iyileşmeler, dabrafenib monoterapisine kıyasla, kombinasyon kolunda 5 yıllık bir zaman dilimi içinde sürdürülmüştür. Genel yanıt oranı (ORR) için de iyileşmeler gözlenmiştir ve kombinasyon kolunda dabrafenib monoterapisine kıyasla daha uzun bir yanıt süresi (DoR) izlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5 MEK115306 (COMBI-d) çalışmasının etkililik sonuçları

	Birincil analiz (veri kesme tarihi: 26 Ağustos 2013)		Güncellenmiş analiz (veri kesme tarihi: 12 Ocak 2015)		5 yıllık analiz (veri kesme tarihi: 10 Aralık 2018)	
Sonlanım noktası	Dabrafenib + MEKİNİST (n=211)	Dabrafenib + (Plasebo (n=212)	Dabrafenib + MEKİNİST (n=211)	Dabrafenib + Plasebo (n=212)	Dabrafenib + MEKİNİST (n=211)	Dabrafenib + Plasebo (n=212)
PS^a						
Progresif hastalık veya ölüm, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medyan PS (ay)	9,3	8,8	11	8,8	10,2	8,8
(%95 GA)	(7,7; 11,1)	(5,9; 10,9)	(8; 13,9)	(5,9; 9,3)	(8,1; 12,8)	(5,9; 9,3)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P değeri	0,035		<0,001 ^f		GD	
GYO^b	67	51	69	53	69	54
(%95 GA)	(59,9; 73)	(44,5; 58,4)	(61,8; 74,8)	(46,3; 60,2)	(62,5; 75,4)	(46,8; 60,6)
ORR farkı (%95 GA)	15 ^c (5,9; 24,5)		15 ^c (6; 24,5)		GD	
P değeri	0,0015		0,0014 ^f		GD	
YS^c (ay)						
Medyan (%95 GA)	9,2 ^d (7,4; U)	10,2 ^d (7,5; U)	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 – Progresyonsuz Sağkalım (araştırmacı tarafından değerlendirilen)

b – Genel Yanıt Oranı (GYO)= Tam Yanıt + Kısmi Yanıt

c – Yanıt Süresi (YS)

d – Bildirim zamanında araştırmacı tarafından değerlendirilen yanıtların çoğu (>%59) halen devam etmektedir

e – Yuvarlanmamış ORR bulgusu temelinde hesaplanmış ORR farkı

f – Güncellenmiş analiz önceden planlı değildir ve p değeri çoklu test için düzeltilmemiştir.

U = Ulaşılmamıştır

GD = Geçerli değildir

MEK116513 (COMBI-v)

MEK116513 çalışması, BRAF mutasyonu pozitif rezeke edilemeyen veya metastatik melanomda MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon tedavisini vemurafenib monoterapisine kıyasla 2 kollu, randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmadır. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, GS olup kritik ikincil sonlanım noktası PS'dir. Gönüllüler laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi ($\leq$ NÜS'e karşı $>$ NÜS) ve BRAF mutasyonuna (V600K'ya karşı V600E) göre sınıflandırılmıştır.

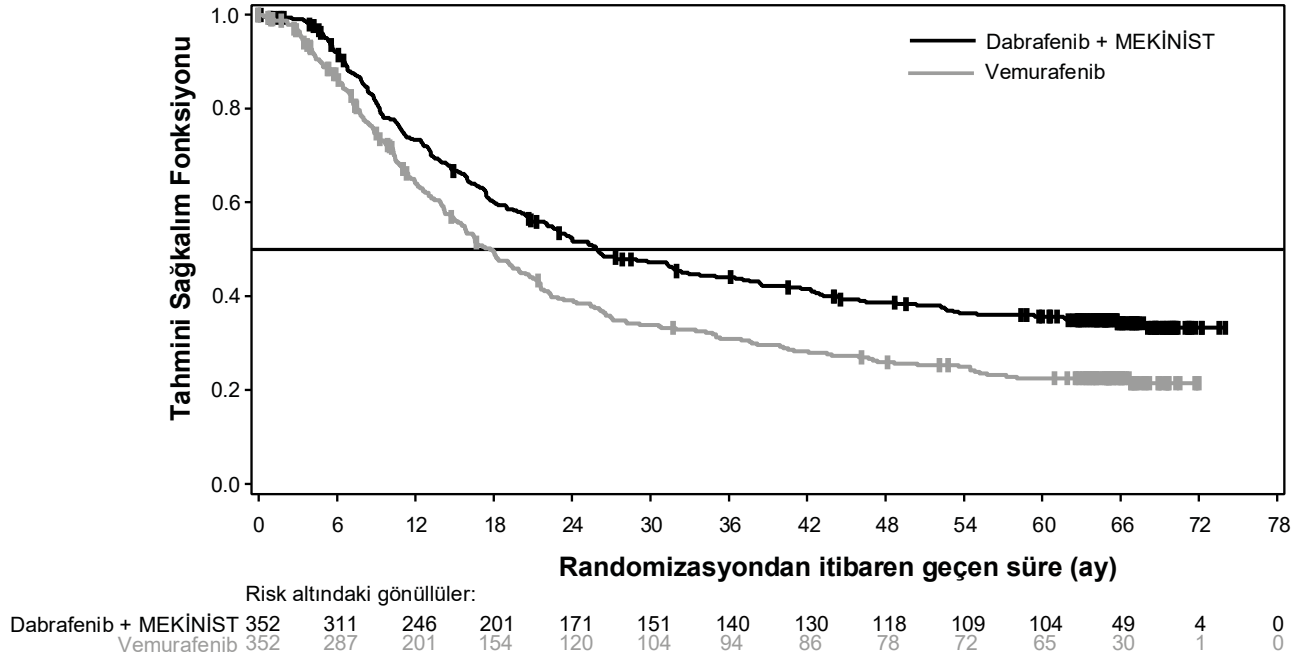
Toplam 704 gönüllü, kombinasyon ya da vemurafenib almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Hastaların çoğu beyaz ırktan (>%96) ve erkek (%55) olup medyan yaş 55'tir (%24'ü $\geq$ 65 yaşındadır). Hastaların büyük çoğunluğu evre IV M1c hastasıdır (%61 genel). Çoğu hastada başlangıçta LDH $\leq$ ULN (%67), ECOG performans skoru 0'dır (%70) ve bir visseral hastalık bulunmaktadır (%78). Genel olarak gönüllülerin %54'ünde çalışma başlangıcında $<$ 3 hastalık bölgesi bulunmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda BRAF V600E mutasyonu söz konusudur (%89). Beyin metastazları olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Medyan GS ve tahmini 1 yıllık, 2 yıllık, 3 yıllık, 4 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları Tablo 6’da sunulmaktadır. 5 yılda gerçekleştirilen bir GS analizinde, kombinasyon kolu için ortalama GS, vemurafenib monoterapisine göre yaklaşık 8 ay daha uzun olmuş (26 aya karşı 17,8 ay), 5 yıllık sağkalım oranları vemurafenib monoterapisine için %23’e karşılık kombinasyon için %36 bulunmuştur (Tablo 6, Şekil 2). Kaplan-Meier GS eğrisinin 3 ila 5 yıl arasında stabilize olduğu görülmektedir (bkz. Şekil 2). 5 yıllık GS oranı, tedavi başlangıcında LDH düzeyleri normal olan hastalar için kombinasyon kolunda %46 (%95 GA: 38,8; 52) iken, vemurafenib monoterapi kolunda %28 (%95 GA: 22,5; 34,6) olmuştur. Başlangıç LDH düzeyleri yüksek olan hastalar için ise vemurafenib monoterapi kolunda %10’a (%95 GA: 5,1; 17,4) karşı kombinasyon kolunda %16 (%95 GA: 9,3; 23,3) bulunmuştur.

Tablo 6 Çalışma MEK116513 (COMBI-v) için GS sonuçları

	GS analizi		5 yıllık GS analizi	
	(veri kesme tarihi: 13 Mart 2015)		(veri kesme tarihi: 08 Ekim 2018)	
	Dabrafenib + MEKİNİST (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + MEKİNİST (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Hasta sayısı				
Ölen (olay), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
GS tahminleri (ay)				
Medyan (%95 GA)	25,6 (22,6; U)	18 (15,6; 20,7)	26 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Düzeltilmiş tehlike oranı (%95 GA)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p değeri	<0,001		GD	
Genel sağkalım tahmini, % (%95 GA)	Dabrafenib + MEKİNİST (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
1 yılda	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
2 yılda	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
3 yılda	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
4 yılda	39 (33,4; 44)		26 (21,3; 31)	
5 yılda	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

U = Ulaşılmamıştır, GD = Geçerli değildir



Şekil 2 MEK116513 çalışması için güncel GS analizinin Kaplan-Meier eğrileri

İkincil sonlanım noktası PS’de sağlanan iyileşmeler, vemurafenib monoterapisine kıyasla, kombinasyon kolunda 5 yıllık bir zaman dilimi içinde sürdürülmüştür. ORR için de iyileşmeler gözlenmiştir ve kombinasyon kolunda vemurafenib monoterapisine kıyasla daha uzun bir DoR izlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7 MEK116513 (COMBI-v) çalışması için etkililik sonuçları

	Birincil analiz (Veri kesme tarihi: 17 Nisan 2014)		5 yıllık analiz (Veri kesme tarihi: 08 Ekim 2018)	
Sonlanım noktası	Dabrafenib + MEKİNİST (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + MEKİNİST (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PS^a				
Progresif hastalık veya ölüm, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medyan PS (ay) (%95 GA)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6; 8,1)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P değeri	<0,001		GD	
GYO^b % (%95 GA)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
GYO farkı (%95 GA)	13 (5,7; 20,2)		GD	
P değeri	0,0005		GD	
YS^c (Ay)				
Medyan (%95 GA)	13,8 ^d (11; U)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

a – Progresyonsuz sağkalım (araştırmacı tarafından değerlendirilen)

b – Genel Yanıt Oranı (GYO) = Tam Yanıt + Kısmi Yanıt

c – Yanıt süresi (YS)

d – Raporlama sırasında, araştırmacı tarafından değerlendirilen yanıtların çoğunluğu (dabrafenib+MEKİNİST %59 ve vemurafenib %42) halen devam etmektedir.

U = Ulaşılmamıştır

GD = Geçerli değildir

Önceki BRAF inhibitör tedavisi:

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

BRF113220 çalışması Bölüm B, bir BRAF inhibitör tedavisinde progrese olmuş 26 hasta bulunan bir gruptur. MEKİNİST 2 mg QD ve dabrafenib 150 mg BID kombinasyonu, bir BRAF inhibitörü tedavisinde progrese olan hastalarda sınırlı klinik aktivite göstermiştir (bkz. Bölüm 4.4). Araştırmacı tarafından değerlendirilen doğrulanmış yanıt oranı, %15 (%95 GA: 4,4; 34,9) ve medyan PS 3,6 ay (%95 GA: 1,9; 5,2) bulunmuştur. Bu çalışmanın C bölümünde dabrafenib monoterapisinden MEKİNİST 2 mg QD+dabrafenib 150 mg BID kombinasyonuna geçiş yapan 45 hastada da benzer sonuçlar görülmüştür. Bu hastalarda 3,6 ay (%95 GA: 2; 4) medyan PS ile %13'lük (%95 GA: 5; 27) bir doğrulanmış yanıt oranı gözlenmiştir.

Beyin metastazları olan hastalar:

Beyne metastaz yapmış BRAF V600 mutasyon-pozitif melanomu olan hastalarda dabrafenib ile birlikte MEKİNİST'in etkililik ve güvenliliği, randomize olmayan, açık etiketli, çok merkezli bir Faz II çalışmada (COMBI-MB çalışması) incelenmiştir. Toplam 125 hasta, dört kohorta kaydedilmiştir:

- Kohort A: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapılmadığı, asemptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAF V600E mutant melanomun olduğu, ECOG performans skoru 0 ya da 1 olan hastalar.
- Kohort B: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapıldığı, asemptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAF V600E mutant melanomun olduğu, ECOG performans skoru 0 ya da 1 olan hastalar.
- Kohort C: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapıldığı ya da yapılmadığı, asemptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAF V600D/K/R mutant melanomun olduğu, ECOG performans skoru 0 ya da 1 olan hastalar.
- Kohort D: Daha önce beyin hedefli lokal tedavinin yapıldığı ya da yapılmadığı, semptomatik beyin metastazları ile birlikte BRAF V600D/E/K/R mutant melanomun olduğu, ECOG performans skoru 0 ya da 1 ya da 2 olan hastalar.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, modifiye Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri versiyon 1.1 (RECIST 1.1) kullanılarak araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekliyle doğrulanmış bir intrakraniyal yanıtı sahip hastaların yüzdesi olarak tanımlanmış olan Kohort A'daki intrakraniyal yanıtıdır. Kohort B, C ve D'de araştırmacı tarafından değerlendirilmiş intrakraniyal yanıtlar, çalışmanın ikincil sonlanım noktalarıdır. Geniş %95 GA'larının da gösterdiği gibi, küçük örneklem boyutu nedeniyle, Kohort B, C ve D'deki sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Etkililik sonuçları, Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8 COMBI-MB çalışmasında araştırmacı değerlendirmesine göre etkililik verileri

Sonlanım noktaları/değerlendirme	Tedavi edilen tüm hastalardan oluşan popülasyon			
	Kohort A N=76	Kohort B N=16	Kohort C N=16	Kohort D N=17
İntrakraniyal yanıt oranı, % (%95 GA)				
	%59 (47,3; 70,4)	%56 (29,9; 80,2)	%44 (19,8; 70,1)	%59 (32,9; 81,6)
İntrakraniyal yanıt süresi, medyan, ay (%95 GA)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15)	4,5 (2,8; 5,9)
Genel yanıt oranı, % (%95 GA)				
	%59 (47,3; 70,4)	%56 (29,9; 80,2)	%44 (19,8; 70,1)	%65 (38,3; 85,8)
Progresyonsuz sağkalım, medyan, ay (%95 GA)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Genel sağkalım, medyan, ay (%95 GA)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; U)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
GA = Güven Aralığı U = Ulaşılamadı				

MEKİNİST monoterapisi

Daha önce tedavi görmemiş hastalar

Rezekte edilemeyen veya metastatik BRAF mutant melanomu (V600E ve V600K) olan hastalarda trametinibin etkililiği ve güvenliliği, randomize, açık etiketli bir Faz III çalışmada (MEK114267 [METRIC]) değerlendirilmiştir. Hastaların BRAF V600 mutasyon durumunun ölçülmesi bir gereklilik idi.

Metastatik hastalıkta daha önce tedavi almamış veya daha önce bir kemoterapi tedavisi görmüş hastalar (N=322) [Tedavi Amaçlı (ITT) popülasyon] günde bir kez 2 mg trametinib veya kemoterapi (her 3 haftada bir 1000 mg/m² dakarbazin veya her 3 haftada bir 175 mg/m² paklitaksel) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Tüm hastalarda tedavi, hastalık progresyonu, ölüm veya tedaviden vazgeçilene kadar devam etmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, birincil etkililik popülasyonu olarak kabul edilen beyin metastaz öyküsü olmayan ileri evre/metastatik BRAF V600E/K mutasyonu-pozitif melanomu olan hastalarda (N=273) trametinibin PS açısından etkililiğini kemoterapiye kıyasla değerlendirmektir. İkincil sonlanım noktaları ITT popülasyonunda PS ve birincil etkililik popülasyonu ve ITT popülasyonunda GS, ORR ve DoR'dir. Kemoterapi kolundaki hastaların, progresyonun bağımsız teyidinin ardından trametinib koluna çapraz geçiş yapmalarına izin verilmiştir. Kemoterapi kolunda hastalık progresyonu doğrulanmış hastalardan toplamda 51'i (%47) trametinib kullanmak üzere çapraz geçiş yapmıştır.

Başlangıç özellikleri birincil etkililik popülasyonu ve ITT popülasyonunda tedavi grupları arasında dengelenmiştir. ITT popülasyonunda hastaların %54'ü erkektir ve tümü beyazdır. Medyan yaş 54'tür (%22 ≥65 yaşındadır); tüm hastalarda ECOG performans skoru 0 veya 1'dir ve %3'ünün beyin metastaz öyküsü bulunmaktadır. ITT popülasyonundaki çoğu hastanın (%87)

BRAF V600E mutasyonu bulunurken, hastaların %12'sinde BRAF V600K mutasyonu vardır. Çoğu hasta (%66) ileri evre veya metastatik hastalık için daha önce kemoterapi almamıştır.

Birincil etkililik popülasyonundaki etkililik bulguları ITT popülasyonundakilerle tutarlıdır; bu nedenle Tablo 9'da ITT popülasyonu için sadece etkililik verileri sunulmaktadır. Araştırmacı tarafından değerlendirilen GS'in Kaplan-Meier eğrileri (20 Mayıs 2013 tarihli post-hoc analiz) Şekil 3'te sunulmaktadır.

Tablo 9 Araştırmacı tarafından değerlendirilen etkililik bulguları (ITT popülasyonu)

Sonlanım noktası	MEKİNİST	Kemoterapi ^a
Progresyonsuz Sağkalım	(N=214)	(N=108)
Medyan PS (ay) (%95 GA)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Tehlike Oranı (%95 GA) P değeri	0,45 (0,33; 0,63) <0.0001	
Genel Yanıt Oranı (%)	22	8
ITT = Tedavi Amaçlı; PS = Progresyonsuz sağkalım; GA = Güven aralığı. ^a Kemoterapi her 3 haftada bir 1000 mg/m ² dakarbazin (DTIC) veya her 3 haftada bir 175 mg/m ² paklitaksel alan hastaları içermiştir.		

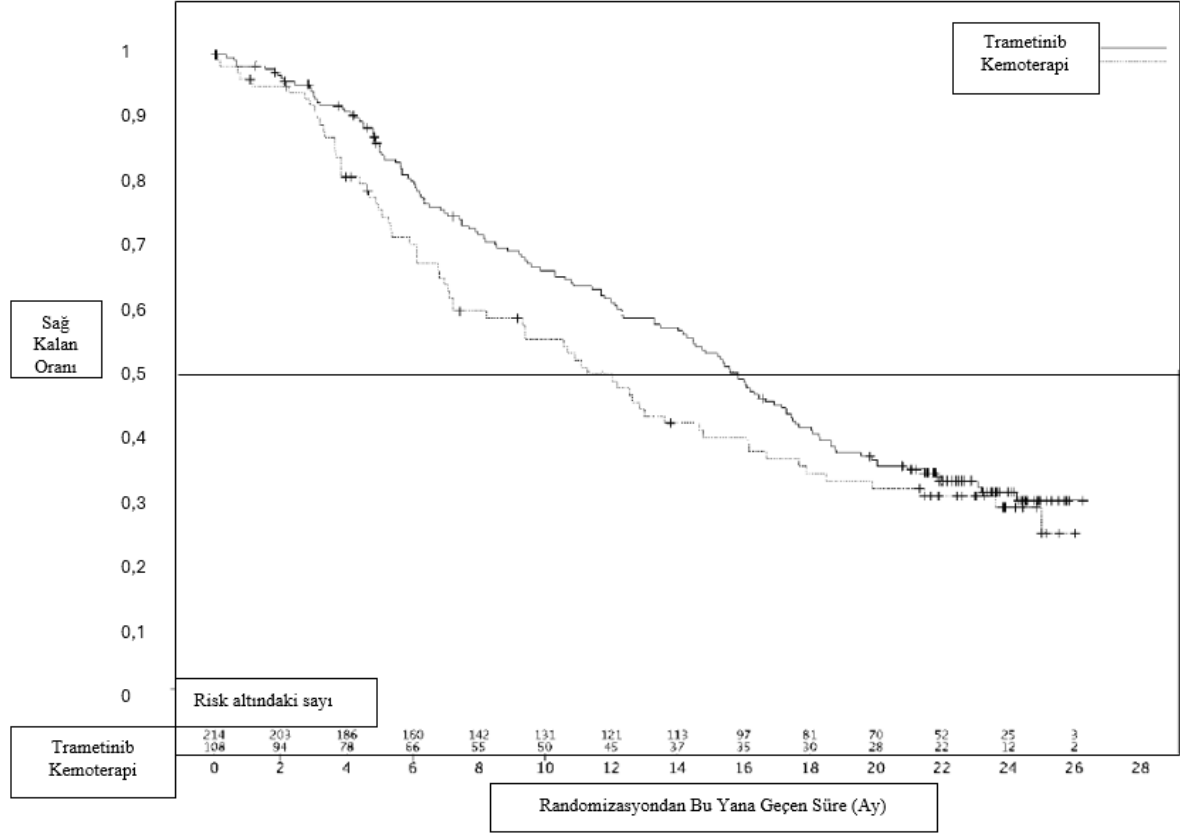
PS bulgusu V600K mutasyonu-pozitif melanomu olan hasta alt grubunda tutarlıdır (TO=0,5; [%95 GA: 0,18; 1,35], p=0,0788).

20 Mayıs 2013 kesme tarihine dayanan ilave bir GS analizi yapılmıştır (bkz. Tablo 10).

Ekim 2011'de gönüllülerin %47'si çapraz geçiş yapmışken, Mayıs 2013 için gönüllülerin %65'i çapraz geçiş yapmıştır.

Tablo 10 Birincil ve post-hoc analizlerden sağkalım verileri

Kesme tarihleri	Tedavi	Ölüm sayısı (%)	Medyan ay GS (%95 GA)	Tehlike oranı (%95 GA)	12. aydaki yüzde sağkalım (%95 GA)
26 Ekim 2011	Kemoterapi (n=108)	29 (27)	E	0,54 (0,32; 0,92)	E
	MEKİNİST (n=214)	35 (16)	E		E
20 Mayıs 2013	Kemoterapi (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57: 1,06)	50 (39; 59)
	MEKİNİST(n=214)	137 (64)	15,6 (14; 17,4)		61 (54; 67)
E = Erişilmemiştir					



Şekil 3 Genel sağkalımın Kaplan-Meier eğrileri (GS – ad hoc analiz 20 Mayıs 2013)

Önceki BRAF inhibitörü tedavisi

BRAF V600E, V600K veya V600D mutasyonu pozitif metastatik melanomu (MEK113583) olan hastalarda günde bir kez 2 mg MEKİNİST doz uygulamasının ardından objektif yanıt oranı, güvenlik ve farmakokinetiği değerlendirmek üzere tasarlanmış tek kollu bir Faz II çalışmada, iki ayrı kohort kaydedilmiştir: Kohort A: daha önce başka bir tedavi ile veya tedavisiz önceki bir BRAF inhibitörü ile tedavi edilen hastalar, Kohort B: daha önce bir BRAF inhibitörü ile tedavi edilmemiş ve daha önce en az 1 kemoterapi veya immünoterapi görmüş hastalar.

Bu çalışmada Kohort A’da, MEKİNİST daha önce bir BRAF inhibitörü tedavisinde progresyon göstermiş hastalarda klinik aktivite göstermemiştir.

Evre III melanom için adjuvan tedavi

BRF115532 (COMBI-AD)

Dabrafenib ile birlikte MEKİNİST’in etkililiği ve güvenliliği BRAF V600 E/K mutasyonlu evre III (evre IIIA [lenf nodu metastazı>1 mm], IIIB veya IIIC] kutanöz melanom olan hastalarda tam rezeksiyonu takiben bir Faz III, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada araştırılmıştır.

Hastalar 12 ay boyunca ya kombinasyon tedavisi (günde iki kez dabrafenib 150 mg ve günde bir kez MEKİNİST 2 mg) ya da iki plasebo kullanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme, randomizasyondan önceki 12 hafta içinde total lenfadenektomi ile total melanom rezeksiyonu şartı koşturmuştur. Radyoterapi dahil olmak üzere önceki sistemik anti-kanser tedavisine izin verilmemiştir. Önceki malignite öyküsü olan hastalar, 5 yıldır hastalık göstermemiş olmaları halinde uygun bulunmuştur. Doğrulanmış aktive edici RAS mutasyonları

ile malignite gösteren hastalar uygun bulunmamıştır. Hastalar, BRAF mutasyon durumuna (V600K'ye karşı V600E) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) 7. versiyon Melanom Evreleme Sistemi kullanılarak ameliyat öncesi hastalık evresine göre sınıflandırılmıştır (farklı düzeylerde lenf nodu tutulumu ve primer tümör boyutu ve ülserasyonu gösteren Evre III alt-evre ile). Birincil sonlanım noktası randomizasyondan hastalık nüksü veya herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanan araştırmacı tarafından değerlendirilen relapsız sağkalımdır (RFS). Radyolojik tümör değerlendirmesi ilk iki yıl her 3 ayda bir ve ardından ilk relaps gözlenene kadar her 6 ayda bir yürütülmüştür. İkincil sonlanım noktaları GS (kritik ikincil sonlanım noktası), relaps görülmemesi (FFR) ve uzak metastazsız sağkalımı (DMFS) içerir.

Kombinasyon tedavisi (n=438) ve plasebo (n=432) kollarına toplamda 870 hasta randomize edilmiştir. Çoğu hasta beyaz ırktan (%99) ve erkek (%55) olup, medyan yaş 51'dir (%18 ≥65 yaşındadır). Çalışma rezeksiyon öncesi evre III hastalığın tüm alt evrelerinin görüldüğü hastalardan oluşturulmuştur. Bu hastaların %18'inde sadece mikroskopla tanımlanabilir lenf nodu tutulumu görülürken, primer tümör ülserasyonu gözlenmemiştir. Hastaların çoğunda BRAF V600E mutasyonu bulunmaktadır (%91).

Birincil analiz sırasında medyan takip süresi, MEKİNİST ve dabrafenib kombinasyon kolunda 2,83 ve plasebo kolunda 2,75 yıldır.

RFS için birincil analizin bulguları, Tablo 9'da sunulmaktadır. Çalışma, araştırmacı tarafından değerlendirilen primer sonlanım noktasında tedavi kolları arasında (plasebo kolunda 16,6 ay ve kombinasyon tedavi kolunda bu süreye ulaşılamamıştır) istatistiksel fark olduğunu göstermiştir. Çalışma plasebo kolu için 16,6 ay ve kombinasyon kolu için henüz erişilmemiş bir medyan RFS ile tedavi kolları arasında RFS birincil sonucu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermiştir (TO: 0,47; %95 GA: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Gözlenen RFS faydası, yaş, cinsiyet ve ırk dahil hasta alt grupları arasında tutarlı olarak gösterilmiştir. Bulgular, aynı zamanda hastalık evresi ve BRAF V600 mutasyon tipi için sınıflandırma faktörleri arasında tutarlıdır.

Tablo 11 Çalışma BRF115532 (COMBI-AD birincil analiz) için araştırmacı tarafından değerlendirilen RFS bulguları

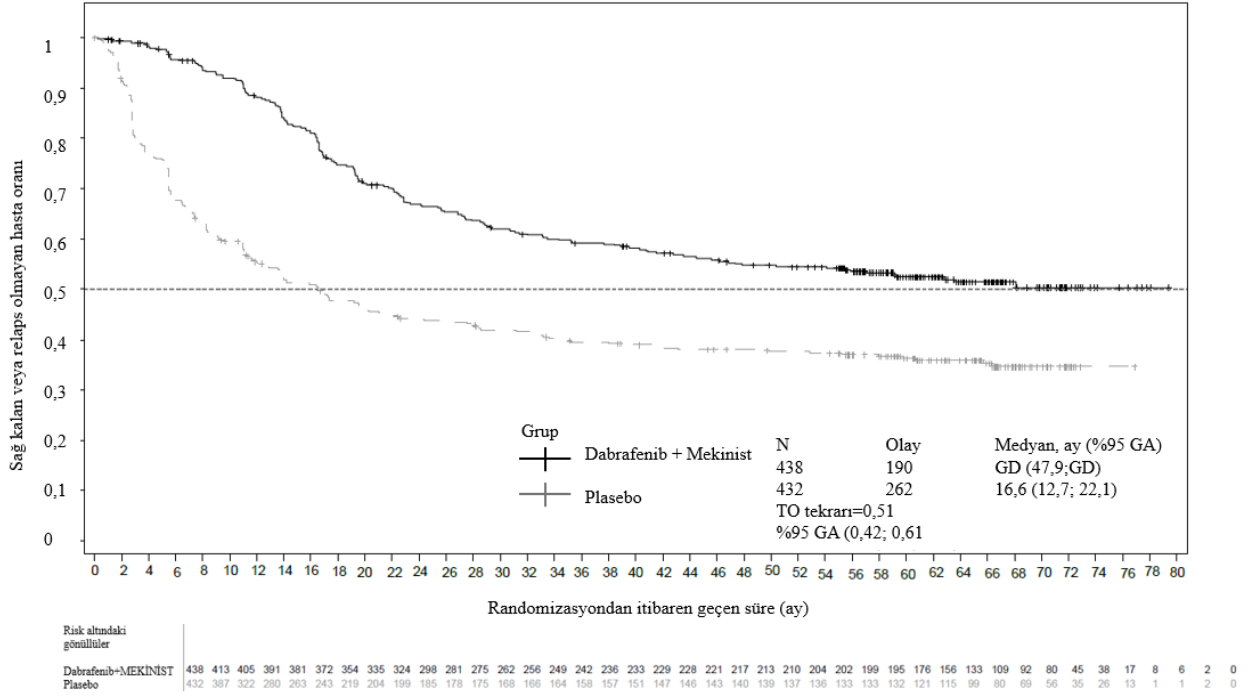
RFS parametresi	Dabrafenib + MEKİNİST N=438	Plasebo N=432
Olay sayısı, n (%)	166 (%38)	248 (%57)
Nüks	163 (%37)	247 (%57)
Uzak metastazla relaps yapmış	103 (%24)	133 (%31)
Ölüm	3 (<%1)	1 (<%1)
Medyan (ay)	TE	16,6
(%95 GA)	(44,5; TE)	(12,7; 22,1)
Tehlike oranı ^[1]		0,47
(%95 GA)		(0,39; 0,58)
p-değeri ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
1 yıl oranı (%95 GA)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2 yıl oranı (%95 GA)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,4; 0,49)
3 yıl oranı (%95 GA)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Tehlike oranı sınıflandırılmış Pike modelinden elde edilir.

^[2] P-değeri iki taraflı sınıflandırılmış log-sıra testinden elde edilir (sınıflandırma faktörleri hastalık evresi – IIIA'ya karşı IIIB'ye karşı IIIC – ve BRAF V600 mutasyonu tipidir – V600E'ye karşı V600K)

TE: Tahmin edilemez

Birincil analize kıyasla (minimum 59 aylık takip) 29 aylık ek takip ile güncellenmiş verilere dayalı olarak, RFS faydası 0,51 tahmini tehlike oranı (TO) ile korunmuştur (%95 GA: (0,42, 0,61)) (Şekil 4) 5 yıllık RFS oranı, kombinasyon kolunda %52'ydi (%95 GA: 48, 58), plasebo kolunda ise %36'ydı (%95 GA: 32, 41).



Şekil 4 Çalışma BRF115532 için Kaplan-Meier RFS eğrileri (ITT popülasyonu, güncellenmiş bulgular)

Son olarak yapılan genel sağkalım (OS) analizi sırasında, medyan takip süresi kombinasyon kolunda 8,3 yıl ve plasebo kolunda 6,9 yıl idi. Genel sağkalımda gözlenen fark, kombinasyon kolunda 125 olay (%29) ve plasebo kolunda 136 olay (%31) ile istatistiksel olarak anlamlı değildi (TO: 0,8; % 95 GA: 0,62; 1,01). Tahmini 5 yıllık OS oranları kombinasyon kolunda %79 ve plasebo kolunda %70 idi ve tahmini 10 yıllık OS oranları kombinasyon kolunda %66 ve plasebo kolunda %63 idi.

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

Çalışma BRF113928

Evre IV BRAF V600E mutant KHDAK'li hastaların kaydedildiği bir Faz II, üç kohortlu, çok merkezli, randomize olmayan ve açık etiketli bir çalışmada dabrafenib ile birlikte MEKİNİST'in etkililiği ve güvenliliği incelenmiştir. Birincil sonlanım noktası, araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST 1.1'in kullanıldığı ORR olmuştur. İkincil sonlanım noktaları DoR, PS, GS, güvenlilik ve popülasyon farmakokinetiğini içermiştir. Ayrıca duyarlılık analizi olarak Bağımsız Değerlendirme Komitesi tarafından ORR, DoR ve PS de değerlendirilmiştir.

Kohortlar ardışık kaydedilmiştir:

- Kohort A: Monoterapi (günde iki kez dabrafenib 150 mg), 84 hasta kaydedilmiştir. 78 hasta metastatik hastalıkları için önceden sistemik tedavi almıştır.
- Kohort B: Kombinasyon tedavisi (günde iki kez dabrafenib 150 mg ve günde bir kez MEKİNİST 2 mg), 59 hasta kaydedilmiştir. 57 hasta metastatik hastalıkları için önceden 1-

3 basamak sistemik tedavi almıştır. 2 hasta önceden sistemik tedavi görmemiş ve Kohort C'ye kaydedilen hastaların analizine dahil edilmiştir.

- Kohort C: Kombinasyon tedavisi (günde iki kez dabrafenib 150 mg ve günde bir kez MEKİNİST 2 mg), 34 hasta kaydedilmiştir. Tüm hastalar, çalışma tıbbi ürününü metastatik hastalık için birinci basamak tedavi olarak almıştır.

B ve C kombinasyon tedavisi kohortlarına alınan toplam 93 hasta arasında çoğu hasta beyaz ırka mensuptur (>%90) ve kadın-erkek oranları benzerdir (%54'e %46). Ortalama yaş, ikinci basamak ve üzeri hastalarda 64 yıl ve birinci basamak hastalarında 68 yıldır. Kombinasyon tedavisi uygulanan gruplara kaydedilen çoğu hastanın (%94) ECOG performans skorunun 0 veya 1 olduğu belirlenmiştir. 26'sı (%28) hiç sigara kullanmamıştır. Hastaların çoğunluğunda skuamöz olmayan histoloji tanımlanmıştır. Önceden tedavi edilen popülasyonda 38 hasta (%67) metastatik hastalık için bir basamak sistemik anti-kanser tedavi görmüştür.

Araştırmacı tarafından değerlendirilen birincil sonlanım noktası ORR için, birinci basamak popülasyonunda ORR değeri %61,1 (%95 GA: %43,5; %76,9) ve önceden tedavi edilmiş popülasyonda %66,7 (%95 GA: %52,9; %78,6) olmuştur. Bu sonuçlar, KHDAK popülasyonu için MEKİNİST ile birlikte dabrafenibin ORR değerinin $\leq$ %30 olduğu yönündeki farksızlık hipotezini reddedecek istatistiksel anlamlılığı karşılamıştır. Bağımsız Değerlendirme Komitesi tarafından değerlendirilen ORR sonuçları araştırmacı değerlendirmesi ile uyumlu olmuştur. Son hastanın ilk dozundan 5 yıl sonra yapılan etkinliğin son analizi, Tablo 12'de verilmektedir.

Tablo 12 Araştırmacı değerlendirmesine ve bağımsız radyoloji değerlendirmesine dayalı olarak kombinasyon tedavisi kohortlarında etkililik özeti

Sonlanım noktası	Analiz	Kombinasyon 1. Basamak N=36 ¹	Kombinasyon 2. Basamak Artı N=57 ¹
Genel doğrulanmış yanıt n (%) (%95 GA)	Araştırmacı tarafından Bağımsız Değerlendirme Komitesi tarafından	23 (%63,9) (46,2; 79,2) 23 (%63,9) (46,2; 79,2)	39 (%68,4) (54,8; 80,1) 36 (%63,2) (49,3; 75,6)
Medyan DoR Ay (%95 GA)	Araştırmacı tarafından Bağımsız Değerlendirme Komitesi tarafından	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
Medyan PS Ay (%95 GA)	Araştırmacı tarafından Bağımsız Değerlendirme Komitesi tarafından	10,8 (7; 14,5) 14,6 (7; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Medyan GS Ay (%95 GA)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ Veri analiz tarihi: 7 Ocak 2021			

Diğer çalışmalar - pireksi yönetimi analizi

Çalışma CPDR001F2301 (COMBI-i) ve Çalışma CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Dabrafenib ve MEKİNİST kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda pireksi gözlenir. Rezeke edilemeyen veya metastatik melanomda (COMBI-d ve COMBI-v; toplam N=559) ve adjuvan melanomda (COMBI-AD, N=435) kombinasyon tedavisi için ilk ruhsatlandırma çalışmalarında, pireksi durumunda (ateş $\geq$ 38,5°C) yalnızca dabrafenibe ara verilmesi önerilmiştir. Rezeke edilemeyen veya metastatik melanomda (COMBI-i kontrol kolu, N=264) ve adjuvan melanomda (COMBI-Aplus, N=552) yapılan izleyen iki çalışmada, hastanın ateşi $\geq$ 38°C olduğunda

(COMBI- Aplus) veya pireksinin ilk belirtisinde (COMBI-i; tekrarlayan pireksi için COMBI-Aplus) her iki tıbbi ürünün kesilmesi önerilmiştir. COMBI-i ve COMBI-Aplus'ta, derece 3/4 pireksi, komplike pireksi, özel ilgi gerektiren ciddi pireksi advers olayları (AEST'ler) nedeniyle hastaneye yatış, pireksi AEST'lerinde geçirilen süre ve pireksi AEST'leri (ikincisi) nedeniyle her iki tıbbi ürünü kalıcı olarak bırakma insidansı (sonuncusu yalnızca adjuvanda), COMBI-d, COMBI-v ve COMBI-AD ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. COMBI-Aplus çalışması, geçmiş kontrol (COMBI-AD) için %20 (%95 GA: 16,3; 24,1) ile karşılaştırıldığında derece 3/4 pireksi, pireksi nedeniyle hastaneye yatış veya pireksi nedeniyle tedavinin kalıcı olarak kesilmesi için %8 (%95 GA: 5,9; 10,6) bileşik oranıyla birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

MEKİNİST, oral yolla emilir, doruk konsantrasyonlara erişmek için geçen medyan süre dozlamadan sonra 1,5 saattir. Tek 2 mg tablet dozunun ortalama mutlak biyoyararlanımı, intravenöz (IV) mikrodозa kıyasla %72'dir. Maruziyette artış (C_{maks} ve EAA), tekrarlı dozları takiben dozla orantısal olmuştur. Günlük 2 mg dozunun uygulanmasını takiben, kararlı durum geometrik ortalama C_{maks} , $EAA_{(0-\tau)}$ ve doz öncesi konsantrasyon, düşük dip-tepe noktası oranı ile (1,8) sırasıyla 22,2 ng/mL, 370 ng*s/mL ve 12,1 ng/mL olmuştur. Bireyler arası değişkenlik düşük bulunmuştur (< %28).

MEKİNİST, 2 mg günde bir kez dozda ortalama birikim oranı 6 olacak şekilde tekrarlanan günlük doz uygulaması ile birikir. Kararlı durum 15. gün itibarıyla elde edilmiştir.

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

Dağılım:

MEKİNİST, insan plazma proteinlerine % 97,4 oranında bağlanır. MEKİNİST'in dağılım hacmi, 5 mikrogram IV mikrodоз uygulamasından sonra belirlendiği şekilde 1200 L'dir.

Biyotransformasyon:

In vitro ve *in vivo* çalışmalar, MEKİNİST'in daha çok tek başına deasetilasyon ya da mono-oksidasyon ile birlikte metabolize olduğunu göstermiştir. Deasetile metabolit ayrıca glukuronidasyon ile metabolize olmuştur. CYP3A4 oksidasyonunun minör bir metabolizma yolağı olduğu kabul edilir. Deasetilasyona, diğer hidrolitik enzimlerin olası katkıları ile karboksil-esteraz 1b, 1c ve 2 aracılık eder.

Bununla birlikte, MEKİNİST'in tek ya da tekrarlı dozunda trametinib, plazmada dolaşan ana maddedir.

Eliminasyon:

Ortalama terminal yarı ömür, tek doz uygulamadan sonra 127 saattir (5,3 gün). MEKİNİST plazma IV klirensi, 3,21 L/saattir.

Uzun eliminasyon yarı ömrü nedeniyle, çözelti şeklinde radyoaktif işaretlenmiş MEKİNİST'in tekli oral dozunun uygulanmasını takiben 10 günlük bir toplama periyodundan sonra toplam doz geri kazanımı düşüktür (< %50). İlaça bağlı madde esas olarak feçesle (geri kazanılan radyoaktivitenin >%80'i) ve düşük miktarda idrar ile atılmıştır ($\leq$ %19). Atılan dozun %0,1'inden azı idrarda ana ilaç olarak geri kazanılmıştır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Veri mevcut değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizleri ve karaciğer fonksiyonu normal olan veya hafif, orta veya şiddetli bilirubin ve/veya AST yükselmeleri (Ulusal Kanseri Enstitüsü [NCI] sınıflandırmasına göre) olan hastalarda yapılan bir klinik farmakoloji çalışmasından elde edilen veriler, karaciğer fonksiyonunun MEKİNİST'in oral klirensini anlamlı oranda etkilemediğini göstermektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Ergen hastalarda MEKİNİST'in ağırlığa göre ayarlanmış dozajdaki farmakokinetik maruziyetleri, yetişkinlerde gözlenen aralıktaydı.

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre (19 ila 92 yaş aralığı), yaşın MEKİNİST farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir klinik etkisi yoktur. ≥75 yaş hastalarda güvenlik verileri sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.8).

İrk:

Klinik deneyimin beyaz ırkla sınırlı olması nedeniyle, ırkın MEKİNİST farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için yeterli veri mevcut değildir.

Cinsiyet/kilo:

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, cinsiyet ve vücut ağırlığının MEKİNİST oral klirensini etkilediği bulunmuştur. Daha zayıf kadın gönüllülerin daha kilolu erkek gönüllülere kıyasla daha yüksek düzeyde maruz kalacağı tahmin edilmesine rağmen, bu farklılıkların klinik olarak anlamlı olması olası değildir ve doz ayarlanması gerekli değildir.

Tıbbi ürün etkileşimleri

MEKİNİST'in ilaç metabolize edici enzimler ve taşıyıcılar üzerindeki etkileri: *In vitro* ve *in vivo* veriler, MEKİNİST'in diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiğini etkileme olasılığının bulunmadığını göstermektedir. *In vitro* çalışmalara göre, MEKİNİST, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerinin inhibitörü değildir. MEKİNİST'in, *in vitro* koşullarda CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19 inhibitörü, CYP3A4 indükleyicisi ve OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp ve BCRP taşıyıcılarının inhibitörü olduğu bulunmuştur. Diğer yandan, inhibisyon veya indüksiyon değerlerinin *in vitro* potensine oranla düşük klinik sistemik maruziyet ve düşük doza dayanarak, MEKİNİST'in *in vivo* koşullarda bu enzimler ya da taşıyıcıların inhibitörü ya da indükleyicisi olduğu düşünülmemektedir ancak bağırsakta BCRP substratlarının geçici inhibisyonu söz konusu olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

MEKİNİST'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri: MEKİNİST'in tekrarlı dozlarının kombine oral kontraseptiflerin, noretindron ve etinil estradiolün kararlı durum farmakokinetiği üzerindeki etkisi, solid tümörleri olan 19 kadın hastayı kapsayan bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. MEKİNİST ile birlikte uygulandığında noretindron maruziyeti %20 artmıştır ve etinil estradiol maruziyeti benzer olmuştur. Bu sonuçlara dayalı olarak, MEKİNİST monoterapisi ile birlikte uygulandığında hormonal kontraseptiflerde etkililik kaybı beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

MEKİNİST ile herhangi bir karsinojenite çalışması gerçekleştirilmemiştir. MEKİNİST, bakterilerdeki revers mutasyonları, memeli hücrelerindeki kromozomal aberasyonları ve sıçanların kemik iliğindeki mikro çekirdeklerin değerlendirildiği çalışmalarda genotoksik bulunmamıştır.

MEKİNİST, kadınlarda fertilitiyi bozabilir. Tekrarlanan doz çalışmalarında, EAA esas alındığında insan klinik maruziyetinden düşük maruziyet düzeylerinde dişi sıçanlarda kistik foliküllerde artış ve korpus luteumda azalma gözlenmiştir.

Buna ek olarak, MEKİNİST verilen juvenil sıçanlarda, over ağırlıkları azalmış, dişi seksüel maturasyonunun ayırt edici bulgularında hafif gecikmeler (vajinal açıklık ve meme bezi içinde belirgin terminal uç tomurcuklarının insidansında artış) ve uterus yüzey epitelinde hafif hipertrofi gözlenmiştir. Tüm bu etkiler, tedavisiz bir periyodu takiben geri dönüşümlüdür ve farmakolojiye atfedilebilir. Ancak, sıçan ve köpeklerde 13 hafta süreli toksisite çalışmalarında, erkek üreme organlarında herhangi bir etki görülmemiştir.

Sıçanlar ve tavşanlarda yürütülen embriyo-fötal gelişim toksisitesi çalışmalarında MEKİNİST maternal ve gelişimsel toksisiteyi indüklemiştir. Sıçanlarda EAA esas alındığında, klinik maruziyetlerin altındaki veya biraz üzerindeki insan maruziyet düzeylerinde fötal ağırlıkta azalma ve embriyo implantasyonu sonrası kayıpta artış gözlenmiştir. Tavşanlarda yürütülen embriyo-fötal gelişim toksisitesi çalışmalarında eğri altında kalan alana (EAA) göre insan klinik maruziyet düzeylerinin altında kalan değerlerde fötal vücut ağırlığında azalma, düşük sayısında artış, kemik gelişiminin tamamlanmaması ve iskelet malformasyonu insidansında artış görülmüştür.

Tekrarlanan doz çalışmalarında MEKİNİST maruziyetinden sonra görülen etkiler başlıca deri, gastrointestinal sistem, hematolojik sistem, kemik ve karaciğer üzerindedir. Çoğu bulgu ilaçsız dönem sonrasında geri dönüşümlüdür. Sıçanlarda, $\geq 0,062$ mg/kg/gün dozunda (EAA'a göre insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,8 katı) 8 hafta sonra hepatoselüler nekroz ve transaminaz düzeylerinde artışlar görülmüştür.

Farelerde, 3 haftaya kadar $\geq 0,25$ mg/kg/gün MEKİNİST dozundan (EAA'ya göre insan klinik maruziyetinin yaklaşık 3 katı) 3 hafta sonra kardiyak histopatoloji olmadan daha düşük kalp atım hızı, kalp ağırlığı ve sol ventrikül fonksiyonu gözlemlenmiştir. Yetişkin sıçanlarda, çoklu organ mineralizasyonu, insan klinik maruziyetine benzer maruziyetlerde serumda fosfor artışı ile ilişkilendirilmiş ve kalp, karaciğer böbrekte nekroz ve akciğerde kanama ile yakından ilişkili bulunmuştur. Sıçanlarda epifizyal plak hipertrofisi ve kemik döngüsü artışı gözlenmiş olmakla birlikte epifizyal plak hipertrofisinin yetişkin insanlar için klinik ilişkisi beklenmemektedir. İnsan

klirik maruziyet düzeylerinde veya bu düzeylerin altında MEKİNİST verilen sıçanlar ve köpeklerde immün fonksiyonu bozma potansiyeline sahip olan kemik iliği nekrozu, timus ve barsak ile ilişkili lenfoid dokuda lenfoid atrofi ve lenf nodları, dalak ve timusta lenfoid nekroz gözlenmiştir. Jüvenil sıçanlarda 0,35 mg/kg/gün dozunda (EAA bazında erişkin insan klinik maruziyetinin yaklaşık 2 katı) kalp ağırlığında histopatoloji olmaksızın artış gözlenmiştir.

MEKİNİST, *in vitro* bir fare fibroblast 3T3 nötral kırmızısı alım testinde (NRU) insan klinik maruziyetten belirgin olarak yüksek konsantrasyonlarda (C_{maks} değeri esas alındığında insan klinik maruziyetin ≥ 130 katı, IC_{50} 2,92 mikrogram/mL'de) fototoksik bulunmuştur. Bu durum MEKİNİST alan hastalarda fototoksisite riskinin düşük olduğunu göstermektedir.

Dabrafenib ile kombinasyon

Köpeklerle yürütölen, MEKİNİST ve dabrafenibin 4 hafta süreyle birlikte verildiği bir çalışmada, tek başına MEKİNİST verilen köpeklere kıyasla gastrointestinal toksisite ve timus lenfoit selölaritesinde azalma bulguları daha düşük maruziyette gözlenmiştir. Bunun dışında, benzer monoterapi çalışmalarındakiler ile benzer toksisiteler gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Mikrokristallin selöloz

Hipromelloz (E464)

Kroskarmelloz sodyum

Sodyum lauril sülfat

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol 400

Polisorbat 80

Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış şişe: 24 ay

Açılan şişe: 30 gün (30°C'nin altındaki oda sıcaklığında)

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

MEKİNİST'i 2° ila 8°C'da buzdolabında muhafaza ediniz.

Işıktan ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Şişeyi sıkıca kapalı tutunuz.

Nem çekici içermektedir, çıkarmayınız ya da yutmayınız.

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

6.5 Ambalajın niteliğı ve içeriğı

Çocuk emniyetli polipropilen kapaklı yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) şişe.

Bu ürün, bir nem çekici ile ambalajlanmaktadır.

Ambalaj boyutları: 30 tablet

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak

Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27

Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/406

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 16.05.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 26.04.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ