

אוגוסט 2026

רופא/ה נכבד/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

שלום רב,

הנדון: עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר -
Mekinist 0.5mg and 2mg Film-Coated Tablets

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם כי באוגוסט 2026 עודכנו העלון לרופא והעלון לצרכן עבור התכשירים:

Mekinist 2mg ו-Mekinist 0.5mg

התוויות התכשיר:

Melanoma

Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation. Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy.

Adjuvant treatment of melanoma

Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection.

Non-small cell lung cancer (NSCLC)

Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation.

Anaplastic Thyroid Cancer (ATC)

Trametinib is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of patients with locally advanced or metastatic anaplastic thyroid cancer (ATC) with BRAF V600E mutation and with no satisfactory locoregional treatment options.

BRAF V600E Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Solid Tumors

Trametinib is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of adult and pediatric patients 6 years of age and older with unresectable or metastatic solid tumors with BRAF V600E mutation who have progressed following prior treatment and have no satisfactory alternative treatment options.

Limitations of Use: Trametinib is not indicated for treatment of patients with colorectal cancer because of known intrinsic resistance to BRAF inhibition.

BRAF V600E Mutation-Positive Low-Grade Glioma

Trametinib is indicated, in combination with dabrafenib, for the treatment of pediatric patients 6 year of age and older with low-grade glioma (LGG) with a BRAF V600E mutation who require systemic therapy.

חומר פעיל: TRAMETINIB (AS DIMETHYL SULFOXIDE) 0.5mg, 2mg

בעמוד העוקב מצויינים סעיפים בהם נעשה שינוי אשר מהווה החמרה או שינוי משמעותי. למידע נוסף, יש לעיין בעלוני לצרכן ולרופא.

העלוני המעודכנים נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות.
ניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לחברת נוברטיס ישראל בע"מ, תוצרת הארץ 6, ת.ד. 9240, תל אביב
טל: 03-9201111.

בברכה,

שרית אהרוני
רוקחת ממונה
נוברטיס ישראל בע"מ

להלן פירוט השינויים העיקריים בעלון לרופא ובעלון לצרכן (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן כטקסט אדום עם קו חוצה):

עדכונים מהותיים בעלון לרופא:

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

[...]

The safety of trametinib in combination with dabrafenib has been evaluated in the integrated safety population of 1,076 1 188 adult patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma Stage III BRAF V600 mutant melanoma following complete resection (adjuvant treatment), and advanced NSCLC and advanced DTC treated with trametinib 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice daily. The mean treatment duration was 16 months Of these patients, 559 were treated with the combination for BRAF V600 mutant melanoma in two randomised Phase III studies, MEK115306 (COMBI-d) and MEK116513 (COMBI-v), 435 were treated with the combination in the adjuvant treatment of Stage III BRAF V600 mutant melanoma after complete resection in a randomised Phase III study BRF115532 (COMBI-AD) and 82 were treated with the combination for BRAF V600 mutant NSCLC in a multi-cohort, non-randomised Phase II study BRF113928 (see section 5.1).

The most common adverse reactions (incidence $\geq 20\%$) for trametinib in combination with dabrafenib were: pyrexia, fatigue, nausea, rash, chills, diarrhoea, headache, diarrhoea arthralgia, vomiting, arthralgia and rash cough, haemorrhage and peripheral oedema.

[...]

Table 7. Adverse reactions with trametinib in combination with dabrafenib

System <u>o</u> Organ <u>c</u> Class	Frequency (all grades)	Adverse <u>r</u> Reactions
Infections and infestations	Very common	Nasopharyngitis
		<u>Urinary tract infection</u>
	Common	<u>Urinary tract infection</u>
		Cellulitis
		Folliculitis
		Paronychia
		Rash pustular
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Common	Cutaneous squamous cell carcinoma ^a
		Papilloma ^b
		Seborrhoeic keratosis
	Uncommon	New primary melanoma ^c
		Acrochordon (skin tags)
Blood and lymphatic system disorders	<u>Very Common</u>	<u>Neutropenia</u>
		<u>Anaemia</u>
	Common	<u>Neutropenia</u>
		<u>Anaemia</u>
		Thrombocytopenia
		Leukopenia
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity ^d
		Sarcoidosis
	Rare	Haemophagocytic lymphohistiocytosis
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite
	Common	Dehydration
		Hyponatraemia
		Hypophosphataemia
		Hyperglycaemia

	Not known	Tumour lysis syndrome
Nervous system disorders	Very common	Headache
		Dizziness
	Common	Peripheral neuropathy (including sensory and motor neuropathy)
Eye disorders	Common	Vision blurred
		Visual impairment
		Uveitis
	Uncommon	Chorioretinopathy
		Retinal detachment
		Periorbital oedema
Cardiac disorders	Common	Ejection fraction decreased
		<u>Bradycardia</u>
	Uncommon	<u>Cardiac failure</u>
		<u>Left ventricular dysfunction</u>
		Atrioventricular block ^e
		<u>Bradycardia</u>
	Not known	Myocarditis
Vascular disorders	Very common	Hypertension
		Haemorrhage ^f
	Common	Hypotension
		Lymphoedema
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough
	Common	<u>Pneumonitis</u>
		Dyspnoea
	Uncommon	<u>Pneumonitis</u>
	<u>Rare</u>	<u>Interstitial lung disease</u>
Gastrointestinal disorders	Very common	Abdominal pain ^g
		Constipation
		Diarrhoea
		Nausea
		Vomiting
	Common	Dry mouth
		Stomatitis
	Uncommon	<u>Gastrointestinal perforation</u>
		Pancreatitis
		Colitis
	Rare	<u>Gastrointestinal perforation</u>

Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Dry skin
		Pruritus
		Rash
		Erythema ^h
		<u>Dermatitis acneiform</u>
	Common	Dermatitis acneiform <u>Dermatitis exfoliative generalised^h</u>
		Actinic keratosis
		Night sweats
		Hyperkeratosis
		Alopecia
		Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome
		Skin lesion
		Hyperhidrosis
		Panniculitis
		Skin fissures
		Photosensitivity
	Uncommon	Acute febrile neutrophilic dermatosis
	Not known	Stevens-Johnson syndrome
		Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
		Dermatitis exfoliative generalised
		Tattoo-associated skin reactions

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
		Myalgia
		Pain in extremity
		Muscle spasms ⁱ
	<u>Uncommon</u>	<u>Rhabdomyolysis</u>
Renal and urinary disorders	<u>Common</u>	<u>Renal failure, acute kidney injury</u>
	<u>Uncommon</u> <u>Rare</u>	<u>Renal failure</u> Nephritis
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue
		Chills
		Asthenia
		Oedema peripheral
		Pyrexia
		Influenza-like illness
	Common	Mucosal inflammation
		Face oedema
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase increased
		Aspartate aminotransferase increased
	Common	Blood alkaline phosphatase increased
		Gamma-glutamyltransferase increased
		Blood creatine phosphokinase increased
Injury, poisoning and procedural complications	Common	Potential of radiation toxicity
The safety profile from MEK116513 is generally similar to that of MEK115306 with the following exceptions: 1) The following adverse reactions have a higher frequency category as compared to MEK115306: muscle spasm (very common); renal failure and lymphoedema (common); acute renal failure (uncommon); 2) The following adverse reactions have occurred in MEK116513 but not in MEK115306: cardiac failure, left ventricular dysfunction, interstitial lung disease (uncommon); 3) The following adverse reaction has occurred in MEK116513 and BRF115532 but not in MEK115306 and BRF113928: rhabdomyolysis (uncommon): ^a Cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC): SCC, SCC of the skin, SCC <i>in situ</i> (Bowen's disease) and keratoacanthoma ^b Papilloma, skin papilloma ^c Malignant melanoma, metastatic malignant melanoma, and superficial spreading melanoma Stage III <u>Unspecified</u> ^d Includes drug hypersensitivity ^e Including atrioventricular block complete ^f Bleeding from various sites, including intracranial bleeding and fatal bleeding ^g <u>Includes a</u>Abdominal pain upper and abdominal pain lower ^h <u>Includes skin exfoliation</u>Erythema, generalised erythema ⁱ Muscle spasms, musculoskeletal stiffness		

עדכונים מהותיים בעלון לצרכן:

4. תופעות לוואי

[...]

תופעות הלוואי שאתה עלול להבחין בהן כאשר אתה לוקח מקיניסט בשילוב עם דבראפניב:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להופיע ביותר ממשתמש אחד מ-10):

• דלקת של האף והגרונ

• זיהום במערכת השתן

• ירידה בתיאבון

• כאב ראש

Novartis Israel Ltd.

P.O.Box 9240 6 Tozeret Haaretz street, Tel Aviv

Tel: 972-3-9201111

נוברטיס ישראל בע"מ.

תוצרת הארץ 6, ת.ד. 9240, תל אביב

טלפון: 03-9201111

- סחרחורת
- לחץ דם גבוה
- דימום באזורים שונים בגוף, שיכול להיות קל או חמור (שטף דם)
- שיעול
- כאב בטן
- עצירות
- שלשול
- בחילה, הקאה
- פריחה, יובש בעור, גרד, אדמומיות בעור
- בעיות דמויות-אקנה (dermatitis acneiform)
- כאבים במפרקים, כאבי שרירים, או כאב בידיים או בכפות הרגליים
- התכווצות שרירים
- תחושת חולשה, חוסר אנרגיה
- צמרמורת
- נפיחות של הידיים או של כפות הרגליים (בצקת היקפית)
- חום
- מחלה דמוית-שפעת

תופעות לוואי שכיחות מאוד שיכולות להופיע בבדיקות הדם:

- תוצאות חריגות של בדיקות דם הקשורות לכבד
- רמות נמוכות של תאי דם לבנים (נויטרופניה)
- ירידה במספר תאי הדם האדומים (אנמיה)

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להופיע ב- 10-1 משתמשים מתוך 100):

• זיהום במערכת השתן

- השפעות עוריות הכוללות זיהום של העור (צלוליטיס), דלקת של זקיקי השיער שבעור, בעיות בציפורניים כגון שינויים במצע הציפורן, כאב בציפורן, זיהום ונפיחות בקפלי העור סביב הציפורן, פריחה בעור עם שלפוחיות מלאות מוגלה, קרצינומה של תאי קשקש (סוג של סרטן עור), פפילומה (סוג של גידול בעור אשר בדרך כלל לא מזיק), גידולים דמויי יבלת, רגישות מוגברת של העור לשמש (ראה גם 'שינויים בעור' בתחילת סעיף 4)
- התייבשות (רמות נמוכות של מים או נוזלים)
- ראייה מטושטשת, בעיות בראייה, דלקת של העין (uveitis)
- ירידה ביעילות השאיבה של הלב
- קצב לב נמוך מהטווח הרגיל ו/או ירידה בקצב הלב (ברדיקרדיה)

• לחץ דם נמוך

- נפיחות מקומית של הרקמות
- דלקת של הריאה (פנאומוניטיס)

• קוצר נשימה

• יובש בפה

- פה כואב או כיבים בפה, דלקת ברקמות הריריות

• עור מודלק, קשקשי (exfoliative dermatitis)

• בעיות דמויות-אקנה

- התעבות של השכבה החיצונית של העור (היפרקרטוזיס), טלאיי עור עבים, קשקשיים או מחוספסים (קרטוזיס אקטיני [קרנת עור אקטינית]), סדקים או קרעים בעור
- הזעה מוגברת, הזעות לילה
- נשירה או הידלדלות שיער חריגה
- ידיים וכפות רגליים אדומות וכואבות
- דלקת של השכבה השומנית מתחת לעור (פניקוליטיס)

• אי ספיקת כליות

• ירידה חמורה בתפוקת השתן (פגיעה כלייתית חריפה)

- דלקת ברקמות הריריות
- נפיחות של הפנים
- פגיעה בעצבים שעלולה לגרום לכאב, אובדן תחושה או עקצוץ בידיים ובכפות הרגליים ו/או חולשת שרירים (נוירופתיה היקפית)

תופעות לוואי שכיחות שיכולות להופיע בבדיקות הדם:

- ~~רמות נמוכות של תאי דם לבנים~~
- ~~ירידה במספר תאי הדם האדומים (אנמיה) - ירידה בטסיות הדם (תאים המסייעים בקרישת דם) ובסוג של תאי דם לבנים (לויקופניה)~~
- רמות נמוכות של נתרן (היפונתרמיה) או פוספאט (היפופוספאטמיה) בדם
- עלייה ברמת הסוכר בדם
- עלייה בקראטיין פוספוקינאז (creatinine phosphokinase), אנזים שנמצא בעיקר בלב, במוח ובשרירי השלד
- עלייה באנזימים המיוצרים על ידי הכבד

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להופיע ב- 1-10 משתמשים מתוך 1,000):

- הופעת סרטן עור חדש (מלנומה)
- תגיות עור (סרחי עור)
- תגובות אלרגיות (רגישות יתר)
- שינויים בעין הכוללים נפיחות בעין בשל דליפת נוזל (כוריורטינופתיה – chorioretinopathy), היפרדות של הקרום הרגיש לאור בחלק האחורי של העין (הרשתית) מן השכבות התומכות בו (היפרדות רשתית) ונפיחות סביב העיניים
- קוצר נשימה, קושי בנשימה בעת שכיבה, נפיחות בכפות הרגליים או ברגליים כסימנים לכך ששריר הלב אינו מזרים דם ביעילות מספקת (אי ספיקת לב)
- עייפות, תחושת מלאות או נפיחות בבטן, דפיקות לב, אובדן תיאבון, בחילה, ירידה ביכולת לבצע פעילות גופנית, קוצר נשימה, נפיחות כסימנים לשינויים בצורה שבה הלב מזרים דם (תפקוד לקוי של החדר השמאלי בלב)
- דופק לא סדיר (חסם הולכה עלייתי-חדרי - atrioventricular block)
- חור (התנקבות) בקיבה או במעי (נקב במערכת העיכול)
- קצב לב נמוך מהטווח הרגיל ו/או ירידה בקצב הלב
- דלקת של הריאה (פנאומוניטיס)
- דלקת של הלב
- דלקת של המעי (קוליטיס)
- אי ספיקת כליות
- דלקת של הכליות
- מחלה דלקתית המשפיעה בעיקר על עור, ריאות, עיניים ובלוטות לימפה (סרקואידוזיס)
- דופק לא סדיר (חסם הולכה עלייתי-חדרי - atrioventricular block)
- כתמי עור או פצעים מורמים, כוּאבים, אדומים עד אדמדמים-סגולים כהים, המופיעים בעיקר על הידיים, הרגליים, הפנים והצוואר, מלווים בחום (סימנים של דרמטוזיס נוטרופילי חריף – acute febrile neutrophilic dermatosis)
- פירוק חריג של רקמת שריר הגורם לכאב, חום ושתן בצבע אדום-חום (רבדומיוליזיס)

תופעות לוואי נדירות (עלולות להופיע ב- 1-10 משתמשים מתוך 10,000):

- חור (התנקבות) בקיבה או במעי
- שיעול, קושי בנשימה, נשימה כואבת (interstitial lung disease)
- דלקת של הכליות (נפריטיס)

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (תופעות ששכיחותן טרם נקבעה):

- דלקת של שריר הלב (מיוקרדיטיס) היכולה להתבטא בקוצר נשימה, חום, דפיקות לב וכאב בחזה
- עור מודלק, קשקשי (exfoliative dermatitis)
- תגובות עוריות מקומיות באזור קעקועים

[...]