

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 0,5 mg:aa trametinibiä.

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 2 mg:aa trametinibiä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden koko on noin 5,0 x 9,0 mm ja joissa on toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”TT”.

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on noin 7,6 mm ja joissa on toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”LL”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melanooma

Trametinibi on tarkoitettu joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa BRAF V600 -mutaatiopositiivisen melanooman hoitoon aikuispotilaille, joiden tauti on metastasoitunut tai jos kasvain ei ole kirurgisesti poistettavissa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Trametinibimonoterapialla ei ole todettu kliinistä tehoa niiden potilaiden hoidossa, joiden tauti on edennyt aikaisemman BRAF-estäjähoidon aikana (ks. kohta 5.1).

Melanooman liitännäishoito

Trametinibi on tarkoitettu yhdessä dabrafenibin kanssa kirurgisesti kokonaan poistetun asteen III BRAF V600 -mutaatiopositiivisen melanooman liitännäishoitoon aikuispotilaille.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Trametinibi on tarkoitettu yhdessä dabrafenibin kanssa edenneen BRAF V600 -mutaatiopositiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon aikuispotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Trametinibihoiton aloitus ja toteutus pitää tapahtua solunsalpaajahoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kasvaimen BRAF V600 -mutaatio on vahvistettava validoidulla testillä ennen trametinibihoiton aloittamista.

Annostus

Suositteltu trametinibiannos, käytettäessä joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa, on 2 mg kerran vuorokaudessa. Suositeltu dabrafenibiannos yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa on 150 mg kahdesti vuorokaudessa.

Hoidon kesto

Trametinibihoitoa jatketaan, kunnes potilas ei enää hyödy hoidosta tai hoito aiheuttaa ei-hyväksyttäviä haittavaikutuksia (ks. taulukko 2). Melanooman liitännäishoidossa hoidon kesto on 12 kuukautta, jollei tauti puhkea uudelleen tai jollei ilmaannu ei-hyväksyttäviä haittavaikutuksia.

Annoksen unohtuminen

Jos trametinibiannos unohtuu, voidaan unohtunut annos ottaa vain, jos seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on yli 12 tuntia.

Jos dabrafenibiannos unohtuu, kun trametinibia käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa, voidaan dabrafenibiannos ottaa vain, jos seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on yli 6 tuntia.

Annoksen sovittaminen

Haittavaikutukset saattavat vaatia annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista (ks. taulukot 1 ja 2).

Annoksen sovittamista ei suositella, jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksena ihon okasolusyöpä tai uusi primaarimelanooma (tarkemmat tiedot, ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo).

Taulukko 1 Suositukset annostasojen pienentämiseksi

Annostaso	Trametinibiannos Käytettäessä ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa	Dabrafenibiannos* Vain käytettäessä yhdessä trametinibin kanssa
Aloitusannos	2 mg kerran vuorokaudessa	150 mg kahdesti vuorokaudessa
1. pienennetty annos	1,5 mg kerran vuorokaudessa	100 mg kahdesti vuorokaudessa
2. pienennetty annos	1 mg kerran vuorokaudessa	75 mg kahdesti vuorokaudessa
3. pienennetty annos (vain yhdistelmähoito)	1 mg kerran vuorokaudessa	50 mg kahdesti vuorokaudessa
Trametinibiannoksen pienentämistä alle 1 mg:aan kerran vuorokaudessa ei suositella riippumatta siitä, käytetäänkö sitä ainoana lääkkeenä vai yhdessä dabrafenibin kanssa. Dabrafenibiannoksen pienentämistä alle 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ei suositella, kun lääkettä käytetään yhdessä trametinibin kanssa.		
*Dabrafenibimonoterapian annosteluohjeet, ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo, Annostus ja antotapa.		

Taulukko 2 Annoksen muuttaminen minkä tahansa haittavaikutuksen vaikeusasteeseen perustuen (kuumetta lukuun ottamatta)

Vaikeusaste (CTC-AE)*	Suositteluvia muutoksia trametinibiannoksissa Käytettäessä ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa
1. tai 2. aste (siedettävissä)	Jatka hoitoa ja seuraa potilaan vointia.
2. aste (kestämätön) tai 3. aste	Keskeytä hoito kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Jatka hoitoa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
4. aste	Lopeta hoito pysyvästi tai keskeytä hoito, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Jatka hoitoa yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
* Kliinisten haittavaikutusten vaikeusaste on määritetty CTC-AE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 mukaan.	

Kun haittavaikutukset on saatu tehokkaasti hallintaan, voidaan harkita annoksen nostamista uudelleen samojen annostasojen kautta kuin annosta pienennettäessä. Trametinibiannosta 2 mg kerran vuorokaudessa ei saa ylittää.

Kuume

Hoito tulee keskeyttää, jos potilaan ruumiinlämpö on $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (trametinibin monoterapia ja molemmat trametinibi ja dabrafenibi yhdistelmähoidon yhteydessä). Kuumeilun toistuessaa, hoito voidaan myös keskeyttää ensimmäisten kuumeen oireiden ilmaannuttua. Hoito kuumelääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai parasetamolilla on aloitettava. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Potilaan infektio-oireet ja -löydökset on arvioitava ja tarvittaessa hoidettava paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan (ks. kohta 4.4). Trametinibin monoterapia tai trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoito pitäisi aloittaa uudelleen kun potilas on ollut oireeton vähintään 24 tunnin ajan joko 1) samalla annoksella, tai 2) yhtä pienemmällä annoksella, jos kuume oli toistuvaa ja/tai siihen liittyi muita vakavia oireita kuten nestehukka, verenpaineen lasku tai munuaisten vajaatoiminta.

Jos trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän käytön aikana esiintyy hoitoon liittyviä haittoja, molempien annosta on pienennettävä samanaikaisesti tai hoidot on keskeytettävä tai lopetettava. Poikkeustapaukset, joissa vain toisen valmisteen annoksen muuttaminen on tarpeen, on esitetty jäljempänä seuraavien haittojen yhteydessä: uveiitti, muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä (liittyy ensisijaisesti dabrafenibiin), vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma ja interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti (liittyy ensisijaisesti trametinibiin).

Annosmuutoksia koskevat poikkeukset (kun vain toisen valmisteen annosta pienennetään) valikoitujen haittavaikutusten osalta

Uveiitti

Annosta ei tarvitse muuttaa uveitin takia, jos silmätulehdus saadaan pidettyä hallinnassa tehokkailla paikallishoidoilla. Jos uveiitti ei reagoi paikalliseen silmähoitoon, dabrafenibihoito on tauotettava, kunnes silmätulehdus on parantunut, ja aloitettava uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.4).

Muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä

Hyötyjä ja riskejä on punnittava ennen dabrafenibihoitoa jatkamista, jos potilaalla on muu RAS-mutaatiopositiivinen syöpä kuin ihosyöpä. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa.

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö
Trametinibihoito on keskeytettävä, jos potilaalla todetaan oireeton > 10 %:n absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion lasku lähtötasoon verrattuna ja ejektiofraktio alittaa hoitolaitoskohtaisen viitealueen alarajan (ks. kohta 4.4). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa. Jos vasemman kammion ejektiofraktio korjaantuu, trametinibihoito voidaan aloittaa uudelleen mutta annosta on pienennettävä yhden annostason verran ja potilaan vointia on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

Trametinibihoito on lopetettava pysyvästi, jos vasemman kammion toimintahäiriön vaikeusaste on 3 tai 4 tai jos vasemman kammion ejektiofraktio on pienentynyt kliinisesti merkittävästi eikä korjaannu 4 viikon kuluessa (ks. kohta 4.4).

Verkkokalvon laskimotukos ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma

Jos potilas ilmoittaa uusista näköhäiriöistä, kuten keskeisen näön heikkenemisestä, näön hämärtymisestä tai näön menetyksestä, milloin tahansa trametinibihoidon aikana, oftalmologinen tutkimus pitää tehdä viipymättä. Jos verkkokalvon laskimotukos diagnosoidaan, ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa käytettävä trametinibi on lopetettava pysyvästi. Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa. Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, trametinibiannosta muutetaan alla taulukossa 3 esitetyn ohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3 Suositukset trametinibiannoksen muuttamisesta verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman vuoksi

1. asteen irtauma	Jatka hoitoa ja tarkasta verkkokalvo kuukausittain, kunnes irtauma korjaantuu. Jos irtauma pahenee, noudata alla olevia ohjeita, ja keskeytä trametinibihoito enintään 3 viikon ajaksi.
2.–3. asteen irtauma	Keskeytä trametinibihoito enintään 3 viikon ajaksi
2.–3. asteen irtauma, joka lievittyi 0–1. asteen tasolle kolmessa viikossa	Aloita trametinibi uudelleen pienemmällä annoksella (annosta pienennetään 0,5 mg) tai lopeta trametinibi, jos trametinibiannos on 1 mg/vrk.
2.–3. asteen irtauma, joka ei lieviy vähintään 1. asteen tasolle kolmessa viikossa	Lopeta trametinibihoito pysyvästi.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/Pneumoniitti

Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, trametinibihoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset tutkimukset on saatu päätökseen. Trametinibi on lopettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti. Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa interstitiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin takia.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden trametinibihoidosta ei ole tutkimustietoa, ja siksi ei voida arvioida, tarvitseeko aloitusannosta sovittaa. Trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, kun valmistetta käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa.

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievän maksan vajaatoiminnan vuoksi. Kliinisen farmakologian tutkimus on osoittanut, että kohtalaisella tai vaikealla maksan vajaatoiminnalla on rajallinen vaikutus trametinibialtistukseen (ks. kohta 5.2). Trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta kohtalaisessa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, kun valmistetta käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa.

Muut kuin kaukasialaista syntyperää olevat potilaat

Trametinibin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu muiden kuin kaukasialaista syntyperää olevien potilaiden hoidossa. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät

Aloitusannosta ei tarvitse sovittaa yli 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa. Tiheämpi annoksen sovittaminen saattaa olla tarpeen (ks. taulukot 1 ja 2 edellä) yli 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa (ks. kohta 4.8).

Pediatriiset potilaat

Trametinibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (alle 18 vuoden ikäisten) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Eläimillä, jotka eivät ole saavuttaneet sukukypsyyttä, tehdyissä tutkimuksissa on havaittu trametinibin aiheuttamia haittavaikutuksia, joita ei havaittu täysikasvuissa eläimillä (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Trametinibi otetaan suun kautta täyden vesilasillisen kanssa. Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata, ja ne otetaan tyhjään mahaan, vähintään tunti ennen ateriala tai kaksi tuntia aterian jälkeen.

Trametinibiannos pitää ottaa joka päivä samaan aikaan. Kun trametinibia ja dabrafenibia käytetään yhdessä, kerran vuorokaudessa otettava trametinibiannos on otettava samaan aikaan joka päivä joko dabrafenibin aamuannoksen tai ilta-annoksen yhteydessä.

Jos potilas oksentaa, kun hän on ottanut trametinibiannoksen, hänen ei pidä ottaa annosta uudelleen, ja seuraava annos on otettava normaaliin aikaan.

Tiedot dabrafenibin antotavasta yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa, ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun trametinibia annetaan yhdessä dabrafenibin kanssa, dabrafenibin valmisteyhteenvedo on perehdyttävä ennen hoidon aloittamista. Lisätiedot dabrafenibihoitoon liittyvistä varoituksista ja varotoimista, ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo.

BRAF V600 -testaus

Trametinibin tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu niiden potilaiden hoidossa, joiden melanooma on BRAF V600 -mutaation suhteen negatiivinen.

Trametinibihoito verrattuna BRAF-estäjähoitoon

Trametinibia yksinään käytettynä ei ole verrattu BRAF:n estäjään kliinisessä tutkimuksessa BRAF V600 -mutaatiopositivisen, leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen melanooman hoidossa. Tutkimusten välisissä vertailuissa trametinibi näyttäisi olevan yhtä tehokas kuin BRAF:n estäjät kokonais- ja etenemisvapaata elinaikaa koskevien tulosten perusteella. Kokonaisvasteosuudet olivat trametinibia saaneilla potilailla kuitenkin pienempiä kuin BRAF:n estäjiä saaneilla potilailla.

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoito melanoomapotilailla, joiden tauti on edennyt BRAF-estäjähoidon aikana

Tietoja on rajallisesti potilaista, jotka käyttävät trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää ja joiden tauti on edennyt aiemman BRAF-estäjähoidon aikana. Nämä tiedot osoittavat yhdistelmähoidon tehon olevan heikompi tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1). Tämän vuoksi on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ennen yhdistelmähoidon käyttämistä aiemmin BRAF-estäjähoitoa saaneessa populaatiossa. Hoitojen eri järjestyksiä BRAF-estäjähoidon aikana tapahtuneen etenemisen jälkeen ei ole tutkittu.

Uudet maligniteetit

Uusia maligniteetteja (ihomaligniteetteja ja muita maligniteetteja) saattaa esiintyä, kun trametinibia käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa.

Ihomaligniteetit

Ihon okasolusyöpä

Ihon okasolusyöpää (mukaan lukien keratoakantoomaa) on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa. Ihon okasolusyöpä voidaan poistaa leikkauksella eikä hoidon muuttamista vaadita. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenveto (kohta 4.4).

Uusi primaarimelanooma

Uusia primaarimelanoomia ilmoitettiin potilailla, jotka käyttivät trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa. Uusi primaarimelanooma voidaan poistaa leikkauksella eikä hoidon muuttamista vaadita. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenveto (kohta 4.4).

Muut syövät kuin ihosyöpä

Vaikutusmekanisminsa perusteella dabrafenibi saattaa suurentaa muiden kuin ihosyövän riskiä, kun potilaalla on RAS-mutaatio. Trametinibin ja dabrafenibin samanaikainen käyttö, ks. dabrafenibin valmisteyhteenveto (kohta 4.4). Jos potilaalla on RAS-mutaatiopositivinen maligniteetti, trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa.

Verenvuoto

Trametinibia ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuototapahtumia, mukaan lukien merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja (ks. kohta 4.8). Näiden tapahtumien mahdollisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla on alhainen trombosyyttiarvo (< 75 000), sillä tällaiset potilaat suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Samanaikainen antitromboottinen lääkitys tai antikoagulanttihoito saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Jos verenvuotoa esiintyy, potilasta on hoidettava kliinisen tilanteen mukaisesti.

Vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen/vasemman kammion toimintahäiriö

Trametinibin on raportoitu pienentävän vasemman kammion ejektiofraktiota, kun valmistetta käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa aika vasemman kammion toimintahäiriön ja sydämen vajaatoiminnan ensimmäiseen ilmaantumiseen ja ejektiofraktion ensimmäiseen pienenemiseen oli 2–5 kuukautta (mediaani).

Trametinibia on käytävä varoen, jos potilaan vasemman kammion toiminta on heikentynyt. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli vasemman kammion toimintahäiriö, NYHA (New York Heart Association) -luokan II, III tai IV sydämen vajaatoiminta, äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä kuuden edellisen kuukauden aikana, kliinisesti merkittäviä hallitsemattomia rytmihäiriöitä ja hallitsematon hypertensio. Siksi lääkkeen käytön turvallisuutta tämän potilasryhmän hoidossa ei tunneta. Kaikkien potilaiden vasemman kammion ejektiofraktio on tarkistettava ennen trametinibihoidon aloittamista, kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen noin 3 kuukauden välein hoidon aikana (ks. annoksen muuttamista koskevat ohjeet kohdasta 4.2).

Potilailla, jotka käyttävät trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa, on raportoitu yksittäisiä myokardiitista johtuvia akuutteja vakavia vasemman kammion toimintahäiriöitä. Potilaat toipuivat täysin, kun hoito lopetettiin. Lääkäreiden pitää ottaa huomioon myokardiitin mahdollisuus potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämeen liittyviä löydöksiä tai oireita.

Kuume

Kuumetta on ilmoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun trametinibia on käytetty ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.8). Kuumeen ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat suurempia yhdistelmähoidossa (ks. dabrafenibin valmisteyhteenvetäminen kohta 4.4). Jos potilas käyttää trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa, kuumeeseen saattaa liittyä vaikeaa vapinaa, nestehukkaa ja hypotensiota. Tämä voi johtaa joissakin tapauksissa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan.

Hoito (trametinibin monoterapia ja molemmat trametinibi ja dabrafenibi yhdistelmähoidon yhteydessä) on keskeytettävä, jos potilaan ruumiinlämpö on ≥ 38 °C (ks. kohta 5.1). Myös toistuvassa kuumeilussa hoito voidaan keskeyttää ensimmäisten kuumeen oireiden ilmaantumista. Hoito kuumelääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai parasetamolilla on aloitettava. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Potilaan infektiioireet ja -löydökset on arvioitava. Hoito voidaan aloittaa uudelleen kuumeen laskettua. Jos kuumeeseen liittyy muita vakavia oireita tai löydöksiä, hoitoa on jatkettava kuumeen laskettua pienemmällä annoksella ja kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista (ks. kohta 4.2).

Hypertensio

Verenpaineen nousua on raportoitu pelkän trametinibin ja trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän käytön aikana sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut kohonnut verenpaine, että potilailla, joiden verenpaine on ollut normaali (ks. kohta 4.8). Verenpaine on mitattava hoitoa aloitettaessa ja sitä on seurattava trametinibihoidon aikana, ja tarvittaessa hypertensio on pidettävä hallinnassa tavanomaisella hypertensioon hoidolla.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/Pneumoniitti

Vaiheen III tutkimuksessa 2,4 %:lle (5/211) pelkkää trametinibihoitoa saaneista potilaista kehittyi interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti, ja kaikki viisi potilasta tarvitsivat sairaalahoitoa. Mediaaniaika interstitiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin ensimmäiseen ilmaantumiseen oli 160 päivää (vaihteluväli: 60–172 päivää). MEK115306-tutkimuksessa pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus kehittyi < 1 %:lle (2/209) trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää käyttäneistä potilaista ja MEK116513-tutkimuksessa 1 %:lle (4/350) potilaista (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, trametinibihoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset tutkimukset on saatu päätökseen. Trametinibi on lopettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti (ks. kohta 4.2). Jos trametinibia käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa, dabrafenibihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella.

Näön heikkeneminen

Näköhäiriöitä aiheuttavia sairauksia, kuten verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaamia ja verkkokalvon laskimotukoksia saattaa esiintyä pelkän trametinibin ja dabrafenibin ja dabrafenibin yhdistelmän käytön yhteydessä. Oireita, kuten näön hämärtymistä, näöntarkkuuden heikkenemistä ja muita näköoireita on raportoitu trametinibin kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu myös uveiittia ja iridosykliittia, kun potilaille on annettu trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää.

Trametinibia ei suositella potilaille, joilla on ollut verkkokalvon laskimotukos. Trametinibin turvallisuutta ei ole vahvistettu tapauksissa, joissa potilaalla on verkkokalvon laskimotukokselle altistavia tekijöitä, kuten huonossa hoitotasapainossa oleva glaukooma tai kohonnut silmänpaine, huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes mellitus tai aiemmin todettu hyperviskositeettioireyhtymä tai veren liiallinen hyytymistäipumus.

Jos potilas ilmoittaa uusista näköhäiriöistä, kuten keskeisen näön heikkenemisestä, näön hämärtymisestä tai näön menetyksestä, milloin tahansa trametinibihoidon aikana, oftalmologinen tutkimus pitää tehdä viipymättä. Jos potilaalla todetaan verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, annosta muutetaan taulukossa 3 esitetyn ohjelman mukaisesti (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla todetaan uveiitti, ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedon kohta 4.4. Jos verkkokalvon laskimotukos diagnosoidaan, trametinibihoito on lopetettava pysyvästi. Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa trametinibin kanssa, jos potilaalla on todettu verkkokalvon laskimotukos tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa, jos potilaalla on todettu uveiitti.

Ihottuma

Ihottumaa on havaittu noin 60 %:lla potilaista trametinibimonoterapiatutkimuksissa ja noin 24 %:lla potilaista, jotka käyttivät trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidoa (ks. kohta 4.8). Suurimmassa osassa näistä tapauksista ihottuman vaikeusaste oli 1 tai 2, eikä se vaatinut hoidon keskeyttämistä eikä annoksen pienentämistä.

Rabdomyolyysi

Rabdomyolyysia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet trametinibia ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa potilaat pystyivät jatkamaan trametinibihoitoa. Vaikeammat tapaukset vaativat sairaalahoitoa tai trametinibin tai trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän käytön keskeyttämistä tai pysyvää lopettamista. Rabdomyolyysin oireet ja löydökset vaativat asianmukaista kliinistä selvittelyä ja tarvittaessa hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa munuaisten vajaatoimintaa on todettu potilailla, jotka ovat käyttäneet trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo (kohta 4.4).

Haimatulehdus

Kliinisissä tutkimuksissa haimatulehdusta on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo (kohta 4.4).

Maksaan liittyvät tapahtumat

Trametinibin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kun valmistetta on käytetty ainoana lääkkeenä ja yhdessä dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.8). Trametinibia ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa saavien potilaiden maksan toimintaa on seurattava neljän viikon välein kuuden kuukauden ajan trametinibihoidon aloittamisen jälkeen. Maksa-arvojen seurantaa voidaan jatkaa myös tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Trametinibi eliminoiduu ensisijaisesti metaboloitumalla ja erittymällä sappeen, ja siksi trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Syvä laskimotukos/keuhkoembolia

Keuhkoembolioita tai syviä laskimotukoksia saattaa esiintyä, kun trametinibia käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa. Jos potilaalla ilmenee keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua tai käsivaren tai jalan turvotusta, hänen on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Trametinibi- ja dabrafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava keuhkoembolia.

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon aikana on ilmoitettu vaikeita ihoon kohdistuneita haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja DRESS-reaktioita (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Ennen hoidon aloitusta potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja heitä on seurattava niiden varalta tarkoin. Jos vaikeisiin ihoon kohdistuviin haittavaikutuksiin viittaavia oireita ja löydöksiä esiintyy, dabrafenibin ja trametinibin käyttö on lopetettava.

Ruoansulatuselimistö

Koliittia ja ruoansulatuskanavan perforaatioita (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu trametinibia yksinään ja yhdistelmänä dabrafenibin kanssa käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.8). Trametinibin käytössä ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on ruoansulatuskanavan perforaation riskitekijöitä, kuten aikaisempi divertikuliitti, ruoansulatuskanavan metastaasit, tai sellaisten lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö, joihin tiedetään liittyvän ruoansulatuskanavan perforaation riski.

Sarkoidoosi

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmällä hoidetuilta potilailta on ilmoitettu sarkoidoositapauksia. Haittavaikutukset ovat kohdistuneet pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin. Suurimmassa osassa tapauksia trametinibi- ja dabrafenibihoitoa jatkettiin. Sarkoidoosidiagnoosin yhteydessä on aloitettava asianmukainen hoito. On tärkeää, ettei sarkoidoosia tulkita virheellisesti sairauden etenemiseksi.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen trametinibia ja dabrafenibia yhdistelmähoitona saavilla potilailla on havaittu hemofagosyyttista lymfohistiosytoosia (HLH). Käytettäessä trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa on noudatettava varovaisuutta. Jos potilaalla on vahvistettu HLH, on lopetettava trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon antaminen ja aloitettava HLH:n hoito.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus trametinibiin

Trametinibin metaboloituminen tapahtuu pääasiassa hydrolyyttisten entsyymien (esim. karboksyyliesterasien) välittämän deasetylaation kautta, joten muut lääkeaineet eivät todennäköisesti vaikuta sen farmakokinetiikkaan metabolisten yhteisvaikutusten kautta (ks. kohta 5.2). Näiden hydrolyyttisten entsyymien välittämiä lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois, ja ne voivat vaikuttaa trametinibialtistukseen.

Trametinibi on P-gp-kuljetusproteiinin substraatti *in vitro*. Koska maksan P-gp:n voimakkaan eston aiheuttamaa trametinibitason nousua ei voida sulkea pois, on varovaisuutta noudatettava annettaessa trametinibia yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat voimakkaita P-gp-estäjiä (esim. verapamiili, siklosporiini, ritonaviiri, kinidiini, itrakonatsoli).

Trametinibin vaikutus muihin lääkkeisiin

In vitro ja *in vivo* -tutkimusten perusteella trametinibi ei todennäköisesti vaikuta merkittävästi muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan CYP-entsyymien tai kuljettajaproteiinien välityksellä (ks. kohta 5.2). Trametinibi saattaa estää tilapäisesti BCRP:n substraatteja (esim. pitavastatiinia) suolistossa. Tätä vaikutusta voidaan vähentää porrastamalla näiden lääkeaineiden ja trametinibin antaminen (lääkkeiden välillä on oltava 2 tuntia).

Kliinisten tietojen perusteella hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon ei odoteta heikkenevän, kun niitä annetaan samanaikaisesti trametinibimonoterapian kanssa (ks. kohta 5.2).

Käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa

Trametinibin käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa, ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedon yhteisvaikutuksia koskevat kohdat 4.4 ja 4.5.

Ruoan vaikutus trametinibiin

Potilaiden on otettava pelkkä trametinibi tai trametinibi yhdessä dabrafenibin kanssa vähintään tunti ennen ateriaa tai kaksi tuntia aterian jälkeen, sillä ruoka vaikuttaa trametinibin imeytymiseen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Raskauden ehkäisy naisilla

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokkaita ehkäisy menetelmiä trametinibihoidon aikana ja 16 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten vaihtoehtoisia ehkäisy menetelmiä (kuten estemenetelmää) on käytettävä, kun trametinibia käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa. Lisätiedot, ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo.

Raskaus

Trametinibin käytöstä raskauden aikana ei ole tehty asianmukaisia ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Trametinibia ei pidä antaa raskaana oleville naisille. Jos trametinibia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi trametinibihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö trametinibi ihmisen rintamaitoon. Monet lääkeaineet erittyvät ihmisen rintamaitoon, joten äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Trametinibia ei pidä antaa imettäville naisille. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko trametinibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tietoja pelkän trametinibin tai trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole. Eläimillä ei ole tehty hedelmällisyystutkimuksia, mutta naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvia haittavaikutuksia on havaittu (ks. kohta 5.3). Trametinibi saattaa heikentää ihmisen hedelmällisyyttä.

Miehet, jotka käyttävät trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa

Dabrafenibia saaneilla eläimillä on havaittu spermatogeneesiin kohdistuvia vaikutuksia. Trametinibia yhdessä dabrafenibin kanssa käyttäville miespotilaille on kerrottava mahdollisesta spermatogeenin heikentymisestä, joka voi olla korjautumatonta. Lisätiedot, ks. dabrafenibin valmisteyhteenveto.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Trametinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja haittavaikutusprofiili on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä selviytyä harkintakykyä ja motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä. Potilaille on kerrottava että väsymys, huimaus tai silmäoireet voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Trametinibimonoterapian turvallisuutta on arvioitu 329 potilaan yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella. BRAF V600 mutatoitunutta leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa sairastavat potilaat saivat trametinibia 2 mg kerran vuorokaudessa tutkimuksissa MEK114267, MEK113583 ja MEK111054. Näistä potilaista 211 sai trametinibia BRAF V600 -mutatoituneen melanooman hoitoon vaiheen III satunnaistetussa avoimessa MEK114267 (METRIC) -tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Trametinibin yleisimpiä haittavaikutuksia (esiintymistiheys ≥ 20 %) olivat ihottuma, ripuli, väsymys, perifeerinen edeema, pahoinvointi ja aknetyypinen ihottuma.

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän turvallisuutta on arvioitu 1076 potilaan yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella. Potilaat saivat 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa ja 150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa BRAF V600 mutatoituneen leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen melanooman, tai leikkauksella kokonaan poistetun asteen III BRAF V600 mutatoituneen melanooman (liitännäishoito), tai edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Näistä 559 potilasta sai yllä mainittua yhdistelmähoitoa BRAF V600 mutatoituneen melanooman hoitoon kahdessa satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa MEK115306 (COMBI-d) ja MEK116513 (COMBI-v). 435 potilasta sai yllä mainittua yhdistelmähoitoa leikkauksella kokonaan poistetun asteen III BRAF V600 mutatoituneen melanooman liitännäishoitoon satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa BRF115532 (COMBI-AD), ja 82 potilasta BRAF V600 mutatoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon monikohorttisessa, ei-satunnaistetussa vaiheen II tutkimuksessa BRF113928 (ks. kohta 5.1).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (esiintymistiheys ≥ 20 %) trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidossa olivat: kuume, väsymys, pahoinvointi, vilunväristykset, päänsärky, ripuli, oksentelu, nivelkipu ja ihottuma.

Haittavaikutusluettelo

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa havaitut trametinibiin liittyvät haittavaikutukset on esitetty jäljempänä trametinibimonoterapian (taulukko 4) sekä trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon (taulukko 5) osalta.

Haittavaikutukset luetellaan alla MedDRA-elinjärjestelmän mukaan.

Yleisyysluokituksessa on noudatettu seuraavaa käytäntöä:

Hyvin yleinen $\geq 1/10$

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

Melko harvinainen $\geq 1/1000, < 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Jako yleisyysluokkiin perustuu kliinisistä tutkimuksista saatuihin absoluuttisiin esiintymistiheyksiin.

Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset on esitetty vakavuusjärjestyksessä vakavimmasta alkaen.

Taulukko 4 Trametinibia ainoana lääkkeenä saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Karvatupentulehdus
		Kynsivallintulehdus
		Selluliitti
		Märkärakkulainen ihottuma
Veri ja imukudos	Yleinen	Anemia
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys ^a
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Dehydraatio
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen
		Turvotus silmäkuopan ympärillä
		Näön heikkeneminen
	Melko harvinainen	Korioretinopatia
		Näköhermon nystyn turvotus
		Verkkokalvon irtauma
Verkkokalvon laskimotukos		
Sydän	Yleinen	Vasemman kammion toimintahäiriö
		Ejektiofraktion pieneneminen
		Bradykardia
	Melko harvinainen	Sydämen vajaatoiminta
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio
		Verenvuoto ^b
	Yleinen	Lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
		Hengenahdistus
	Yleinen	Pneumoniitti
	Melko harvinainen	Interstitiaalinen keuhkosairaus

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
		Pahoinvointi
		Oksentelu
		Ummetus
		Vatsakipu
		Suun kuivuminen
	Yleinen	Suutulehdus
	Melko harvinainen	Ruoansulatuskanavan perforaatio Koliitti
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihottuma
		Aknetyyppinen ihottuma
		Kuiva iho
		Kutina
		Hiustenlähtö
	Yleinen	Punoitus
		Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia
		Ihon haavaumat
Ihon halkeilu		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Rabdomyolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys
		Perifeerinen edeema
		Kuume
	Yleinen	Kasvojen turvotus
		Limakalvotulehdus
		Voimattomuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonnut aspartaatti-aminotransferaasiarvo
	Yleinen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo
		Kohonnut veren alkalinen fosfataasiarvo
		Kohonnut veren kreatiinikinaasiarvo
^a Mahdollisia oireita ovat kuume, ihottuma, kohonnut maksan transaminaasiarvot ja näköhäiriöt ^b Tapahtumia ovat mm.: nenäverenvuoto, veriulosteet, verenvuoto ikenistä, verivirtsaisuus ja peräsuolen, peräpukamien, mahalaukun, emättimen, sidekalvoalainen ja kallonsisäinen verenvuoto ja verenvuoto toimenpiteen jälkeen.		

Taulukko 5 Trametinibia ja dabrafenibia yhdistelmähoitona saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Nenänielutulehdus
	Yleinen	Virtsatieinfektio
		Selluliitti
		Karvatupen tulehdus
		Kynnenvierustulehdus
		Märkärakkulainen ihottuma
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Ihon okasolusyöpä ^a
	Melko harvinainen	Papillooma ^b
		Seborrooinen keratoosi
		Uusi primaarimelanooma ^c
		Ihopolyypit
Veri ja imukudos	Yleinen	Neutropenia
		Anemia
		Trombosytopenia
		Leukopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys ^d
		Sarkoidoosi
	Harvinainen	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
	Yleinen	Nestehukka
		Hyponatremia
		Hypofosfatemia
		Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
		Huimaus
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen
		Näön heikkeneminen
		Uveiitti
	Melko harvinainen	Korioretinopatia
		Verkkokalvon irtauma
		Turvotus silmäkuopan ympärillä
Sydän	Yleinen	Ejektiofraktion pieneneminen
	Melko harvinainen	Bradykardia
	Tuntematon	Myokardiitti
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio
		Verenvuoto ^e
	Yleinen	Hypotensio
		Lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Pneumoniitti

Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu ^f
		Ummetus
		Ripuli
		Pahoinvointi
		Oksentelu
	Yleinen	Suun kuivuus
		Suutulehdus
	Melko harvinainen	Haimatulehdus
Koliitti		
Harvinainen	Ruoansulatuskanavan perforaatio	
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Ihon kuivuus
		Kutina
		Ihottuma
		Punoitus ^g
	Yleinen	Aknetyyppinen ihottuma
		Aktiininen keratoosi
		Yöhikoilu
		Hyperkeratoosi
		Hiustenlähtö
		Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia
		Ihomuutokset
		Voimakas hikoilu
		Pannikuliitti
		Ihon fissuurat
	Valoherkkyys	
	Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä
		DRESS-reaktio (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita)
		Yleistynyt eksfoliativinen dermatiitti
	Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen
Lihaskipu		
Raajakipu		
Lihasspasmit ^h		
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta
		Munuaistulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsymys
		Vilunväristykset
		Voimattomuus
		Perifeerinen edeema
		Kuume
		Influenssan kaltainen sairaus
	Yleinen	Limakalvotulehdus
		Kasvojen turvotus

Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonnut ALAT-arvo
		Kohonnut ASAT-arvo
	Yleinen	Kohonnut AFOS-arvo
		Kohonnut GGT-arvo
		Kohonnut veren kreatiiniininaasiarvo
^a Ihon okasolusyöpä: Okasolusyöpä, ihon okasolusyöpä, okasolusyöpä <i>in situ</i> (Bowenin tauti) ja keratoakantooma ^b Papillooma, ihon papillooma ^c Pahanlaatuinen melanooma, metastasoitunut pahanlaatuinen melanooma, ja pinnallisesti leviävä asteen III melanooma ^d Sisältää lääkeyliherkkyyden ^e Eri alueiden verenvuodot, mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto ja kuolemaan johtava verenvuoto ^f Ylävatsakipu ja alavatsakipu ^g Eryteema, yleistynyt eryteema ^h Lihasspasmit, lihasten ja luuston jäykkyys		

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Uudet maligniteetit

Uusia maligniteetteja (ihomaligniteetteja ja muita maligniteetteja) saattaa esiintyä, kun trametinibia käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedo.

Verenvuoto

Trametinibia ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa saaneilla potilailla esiintyi verenvuototapahtumia, mukaan lukien merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Valtaosa verenvuototapahtumista oli lieviä. Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa kuolemaan johtaneita kallonsisäisiä verenvuotoja esiintyi trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidossa < 1 %:lla potilaista (8/1076). Ensimmäisten verenvuototapahtumien ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidossa oli 94 vuorokautta vaiheen III melanoomatutkimuksissa ja 75 vuorokautta ei-pienisoluisen keuhkosyövän tutkimuksessa potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet syöpähoitoa.

Samanaikainen antitromboottinen lääkitys tai antikoagulanttihoito saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Mahdollinen verenvuoto hoidetaan kliinisen tilanteen mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Trametinibin on raportoitu pienentävän vasemman kammion ejektiofraktiota, kun sitä käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa aika vasemman kammion toimintahäiriön ja sydämen vajaatoiminnan ensimmäiseen ilmaantumiseen ja ejektiofraktion ensimmäiseen pienenemiseen oli 2–5 kuukautta (mediaani). Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidossa vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä on ilmoitettu 6 %:lla (65/1076) potilaista. Useimmat tapaukset olivat oireettomia ja korjautuvia. Kliinisiin trametinibitutkimuksiin ei otettu potilaita, joiden vasemman kammion ejektiofraktio alitti hoitolaitoskohtaisen viitearvojen alarajan. Trametinibia on käytettävä varoen, jos potilaalla on jokin sairaus, joka voi heikentää vasemman kammion toimintaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kuume

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu kuumetta, kun trametinibia on käytetty ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa. Kuumeen ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat kuitenkin suurempia yhdistelmähoidossa. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenvedon kohdat 4.4 ja 4.8.

Maksaan liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kun trametinibia on käytetty ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa. Yleisimpiä maksaan kohdistuneita haittavaikutuksia olivat ALAT- ja ASAT-arvojen kohoaminen, ja suurimmassa osassa tapauksista vaikeusasteluokka oli 1 tai 2. Pelkkää trametinibia saaneilla potilailla yli 90 % näistä maksatapahtumista ilmaantui kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Maksatapahtumat todettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa arvoja seurattiin neljän viikon välein. Trametinibia ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa saavien potilaiden maksatoimintaa on suositeltavaa seurata neljän viikon välein kuuden kuukauden ajan. Maksa-arvojen seuranta voidaan jatkaa myös tämän jälkeen, jos se on kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Hypertensio

Verenpaineen nousua on raportoitu pelkän trametinibin ja trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän käytön aikana sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut hypertensio, että potilailla, joiden verenpaine ei ole ollut koholla. Verenpaine on mitattava hoitoa aloitettaessa ja sitä on seurattava hoidon aikana, ja tarvittaessa hypertensio on pidettävä hallinnassa tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Interstitiaalinen keuhkosairaus/Pneumoniitti

Trametinibia tai trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää saaville potilaille saattaa kehittyä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti. Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, trametinibihoito on keskeytettävä, kunnes kliiniset tutkimukset on saatu päätökseen. Trametinibi on lopettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan hoitoon liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Näön heikkeneminen

Näköhäiriöitä aiheuttavia sairauksia, kuten verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumia ja verkkokalvon laskimotukoksia, on havaittu trametinibihoiton yhteydessä. Trametinibin kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu oireita, kuten näön hämärtymistä, näöntarkkuuden heikkenemistä ja muita näköhäiriöitä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Ihottuma

Ihottumaa on havaittu noin 60 %:lla potilaista, kun trametinibia on käytetty ainoana lääkkeenä, ja noin 24 %:lla potilaista yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää koskevissa tutkimuksissa. Suurimmassa osassa näistä tapauksista vaikeusaste oli 1 tai 2, eikä se vaatinut hoidon keskeyttämistä eikä annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysiä on raportoitu pelkkää trametinibia tai trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää käyttävillä potilailla. Rabdomyolyyysin oireet ja löydökset vaativat asianmukaista kliinistä selvittelyä ja tarvittaessa hoitoa (ks. kohta 4.4).

Haimatulehdus

Haimatulehdusta on ilmoitettu dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidossa. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenveto.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidossa. Ks. dabrafenibin valmisteyhteenveto.

Erytisryhmät

Iäkkäät

Vaiheen III trametinibitutkimuksessa, jossa potilailla oli leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut melanooma (n = 211), 49 potilasta (23 %) oli ≥ 65 -vuotiaita ja 9 potilasta (4 %) ≥ 75 -vuotiaita. Haittavaikutuksia ja vakavia haittavaikutuksia esiintyi yhtä suurella osalla < 65 -vuotiaista ja ≥ 65 -vuotiaista potilaista. Lääkevalmisteen pysyvään lopettamiseen, annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset olivat todennäköisempiä ≥ 65 -vuotiailla kuin < 65 -vuotiailla potilailla.

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää saaneiden potilaiden yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (n = 1 076) 265 potilasta (25 %) oli ≥ 65 -vuotiaita ja 62 potilasta (6 %) ≥ 75 -vuotiaita. Haittavaikutuksen kokoneiden potilaiden osuus oli kaikissa tutkimuksissa samaa luokkaa < 65 vuoden ikäisillä ja ≥ 65 vuoden ikäisillä. Vakavia haittavaikutuksia ja lääkevalmisteen käytön pysyvään lopettamiseen, annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen johtavia haittavaikutuksia esiintyi todennäköisemmin ≥ 65 -vuotiailla potilailla kuin < 65 -vuotiailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievän tai kohtalaisen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi (ks. kohta 5.2). Trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievän maksan vajaatoiminnan vuoksi (ks. kohta 5.2). Trametinibin käytössä on noudatettava varovaisuutta kohtalaisessa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoito potilailla, joilla on aivometastaaseja

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on arvioitu avoimessa vaiheen II monikohorttitutkimuksessa potilailla, joilla on BRAF V600 -mutatoitunut, aivometastaaseja aiheuttanut melanooma. Näillä potilailla havaittu turvallisuusprofiili vaikuttaa yhdenmukaiselta tämän yhdistelmän yhdistetyn turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä trametinibimonoterapiatutkimuksissa raportoitiin yksi tahaton yliannostustapaus, jossa kerta-annos oli 4 mg. Haittatahtumia ei raportoitu tämän trametinibin yliannostuksen jälkeen. Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää koskevissa kliinisissä tutkimuksissa 11 potilaalla ilmoitettiin trametinibin yliannostus (4 mg). Vakavia haittatahtumia ei ilmoitettu. Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostapauksissa on annettava asianmukaista tukihoidoa, ja potilaan tilaa on seurattava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, mitogeenin aktivoiman proteiinikinaasin (MEK) estäjät, ATC-koodi: L01EE01

Vaikutusmekanismi

Trametinibi on palautuva, erittäin selektiivinen, mitogeenin aktivoiman solunulkoisen signaalin säätelykinaasi 1:n (MEK1:n) ja MEK2:n aktivaation ja kinaasiaktiivisuuden allosterinen estäjä. MEK-proteiinit ovat ERK-kinaasin signalointireitin osia. Melanoomassa ja muissa syövässä tämän reitin aktivoivat usein BRAF:n mutatoituneet muodot, mikä puolestaan aktivoi MEK:n. Trametinibi estää BRAF:n aiheuttaman MEK:n aktivoitumisen ja estää MEK:n kinaasiaktiivisuutta. Trametinibi estää BRAF V600 -mutatoituneiden melanoomasolulinjojen kasvua, ja sillä on osoitettu olevan syövän kasvua estäviä vaikutuksia BRAF V600 -mutatoituneen melanooman eläinmalleissa.

Käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa

Dabrafenibi on RAF-kinaasien estäjä. BRAF:n onkogeeniset mutaatiot johtavat RAS/RAF/MEK/ERK-reitin konstitutiiviseen aktivaatioon. Trametinibi ja dabrafenibi estävät siis kahta tämän reitin kinaasia (MEK ja RAF), ja tästä syystä yhdistelmä estää reittiä samanaikaisesti. Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmä on osoittanut rajoittavan kasvua BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa melanoomasolulinjoissa *in vitro* ja viivästyttää resistenssin kehittymistä *in vivo* BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa melanoomaksenografeissa.

BRAF-mutaatiostatuksen määrittäminen

Ennen trametinibin tai trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän käytön aloittamista kasvaimen BRAF V600 -mutaatio on vahvistettava validoidulla testillä.

Kliinisissä tutkimuksissa BRAF V600 -mutaatio määritettiin keskitetysti BRAF-mutaatioanalyysillä tuoreimmasta käytettävissä olevasta kasvainnäytteestä. Primaarikasvain tai etäpesäkekohdan kasvain testattiin validoidulla Response Genetics -yhtiön kehittämällä polymeerasiketjureaktiomenetelmällä (PCR). Testi on kehitetty erityisesti erottamaan V600E- ja V600K-mutaatiot toisistaan. Tutkimukseen valittiin vain potilaita, joilla oli BRAF V600E- tai V600K -mutaatiopositiivinen kasvain.

Kaikki potilasnäytteet testattiin myöhemmin uudelleen käyttäen bioMerieux'n (bMx) validoitua THxID BRAF -testiä, jolla on CE-merkintä. Tämä bHx:n THxID BRAF -testi on alleelispesifinen PCR, ja se tehdään DNA:sta, joka on eristetty formaliinilla kiinnitetystä parafiiniin valetusta (FFPE) kasvainkudoksesta. Testi on kehitetty tunnistamaan BRAF V600E ja V600K -mutaatiot erittäin suurella herkkyydellä (mikä tarkoittaa, että testi tunnistaa mikäli analysoitavassa näytteessä on vähintään 5 % V600E- ja V600K-sekvenssiä sekoittuneena normaaliin DNA:han, kun käytetään FFPE-kudoksesta eristettyä DNA:ta). Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty retrospektiivisiä kaksisuuntaisia Sanger-sekvensointimenetelmiä, on osoitettu, että testi tunnistaa pienemmällä herkkyydellä myös harvinaisemmat BRAF V600D- ja V600E/K601E-mutaatiot. Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten näytteet (n = 876), jotka oli THxID BRAF -testillä todettu mutaatiopositiivisiksi, sekvensoitiin myöhemmin vertailumenetelmällä, ja testin spesifisyys oli 94 %.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Trametinibi laski fosforyloituneen ERK:n tasoja BRAF-mutatoituneissa melanoomasolulinjoissa ja melanooman ksenograftimalleissa.

Potilailla, joilla oli BRAF- ja NRAS-mutaatiopositiivinen melanooma, trametinibi aiheutti annoksesta riippuvia muutoksia kasvainmerkkiaineissa, joita olivat fosforyloituneen ERK:n määrän väheneminen, Ki67:n (soluproliferaatiomerkkiaineen) määrän väheneminen ja p27:n (apoptoosimerkkiaineen) lisääntyminen. Kun trametinibia annettiin toistuvina annoksina 2 mg kerran vuorokaudessa, trametinibin pitoisuuden keskiarvo oli prekliinisen tavoitepitoisuuden yläpuolella koko 24 tunnin annosvälin ajan, joten sillä oli pitkäkestoinen MEK-reittiä estävä vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut melanooma

Kliinisissä tutkimuksissa oli mukana vain ihomelanoomaa sairastavia potilaita. Valmisteen tehoa ei ole tutkittu silmän uveaalimelanoomassa eikä limakalvon melanoomien hoidossa.

- Trametinibi yhdessä dabrafenibin kanssa

Potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Trametinibin (2 mg kerran vuorokaudessa) ja dabrafenibin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmän suositusannosten tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa vaiheen III tutkimuksessa ja yhdessä vaiheen I/II lisätutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut BRAF V600 -mutaatiopositiivinen melanooma.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 oli vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää dabrafenibiin ja lumeseen ensilinjan hoidossa tutkittavilla, joilla oli leikkaukseen soveltumaton (aste IIIC) tai metastasoitunut (aste IV) BRAF V600E/K -mutaatiopositiivinen ihomelanooma. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika ja tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Tutkittavat stratifioitiin laktaattidehydrogenaasiarvon (LDH) perusteella (> viitealueen yläraja [ULN] vs ≤ ULN) ja BRAF-mutaation perusteella (V600E vs V600K).

Yhteensä 423 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko yhdistelmähoitoa (n = 211) tai dabrafenibia (n = 212). Valtaosa tutkittavista oli kaukasialaista syntyperää (> 99 %) ja miehiä (53 %). Iän mediaani oli 56 vuotta (28 % oli ≥ 65-vuotiaita). Valtaosalla tutkittavista oli asteen IVM1c tauti (67 %). Lähtötilanteessa valtaosalla tutkittavista LDH-arvo oli ≤ ULN (65 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 (72 %) ja sisäelimet olivat affisioituneet (73 %). Valtaosalla tutkittavista oli BRAF V600E -mutaatio (85 %). Tutkimukseen ei otettu tutkittavia, joilla oli aivometastaaseja.

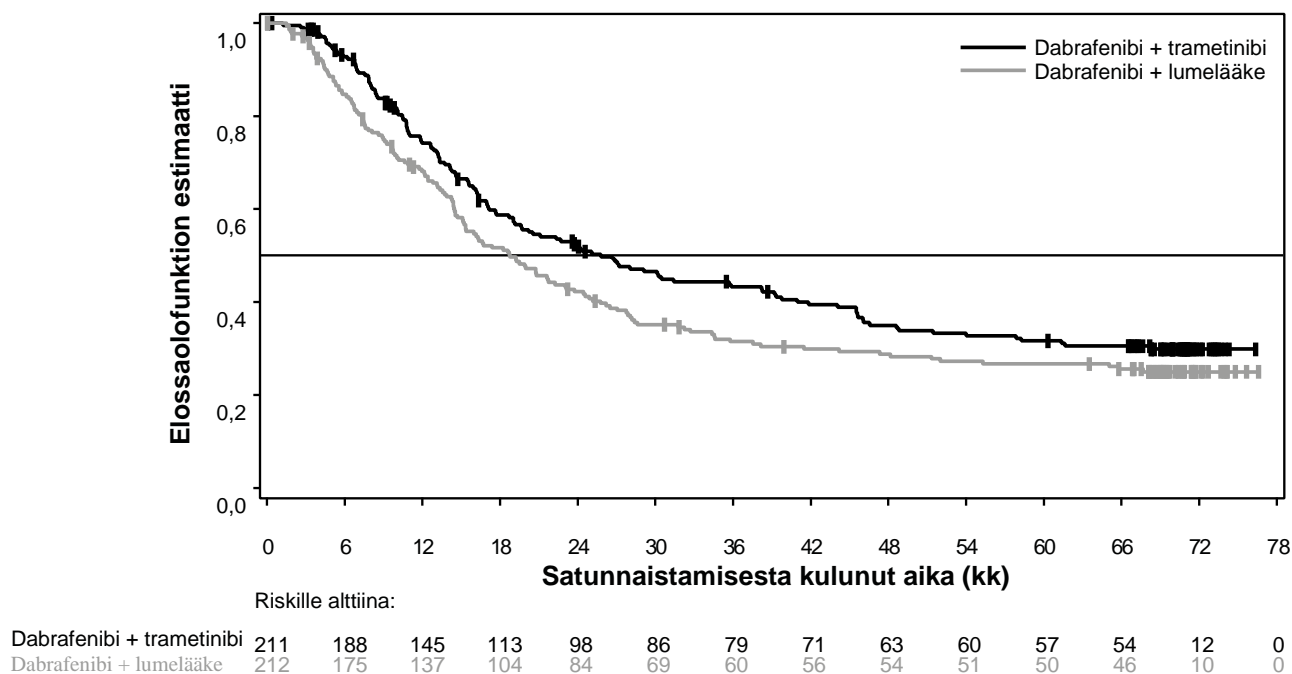
Kokonaiselinajan (OS) mediaani ja arvioidut 1 v, 2 v, 3 v, 4 v ja 5 v elossaolo-osuudet esitetään taulukossa 6. Viiden vuoden kohdalla tehdyssä OS-analysissä kokonaiselinajan mediaani oli yhdistelmäryhmässä noin 7 kk pidempi kuin dabrafenibimonoterapiaryhmässä (25,8 kk vs 18,7 kk), ja 5 v elossaolo-osuus oli yhdistelmäryhmässä 32 %, kun taas dabrafenibimonoterapiaryhmän luku oli 27 % (taulukko 6, kuva 1). Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja näyttää tasaantuvan 3 vuoden ja 5 vuoden välillä (ks. kuva 1). Potilailla, joiden lähtötilanteen laktaattidehydrogenaasiarvo oli normaali, 5 vuoden kokonaiselossaolo-osuus oli yhdistelmäryhmässä 40 % (95 % lv: 31,2–48,4) ja dabrafenibimonoterapiaryhmässä 33 % (95 % lv: 25,0–41,0). Potilailla, joiden lähtötilanteen laktaattidehydrogenaasiarvo oli koholla, luku puolestaan oli yhdistelmäryhmässä 16 % (95 % lv: 8,4–26,0) ja dabrafenibimonoterapiaryhmässä 14 % (95 % lv: 6,8–23,1).

Taulukko 6 Kokonaiselinajan tulokset, tutkimus MEK115306 (COMBI-d)

	OS-analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 12.1.2015)		5 vuoden OS-analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 20.12.2018)	
	Dabrafenibi + trametinibi (n = 211)	Dabrafenibi + lumelääke (n = 212)	Dabrafenibi + trametinibi (n = 211)	Dabrafenibi + lumelääke (n = 212)
Potilasmäärä				
Kuolemantapaukset (tapahtumat), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
OS-estimaatit (kk)				
Mediaani (95 % Iv)	25,1 (19,2–NR)	18,7 (15,2–23,7)	25,8 (19,2–38,2)	18,7 (15,2–23,1)
Riskitiheysuhde (95 % Iv)	0,71 (0,55–0,92)		0,80 (0,63–1,01)	
p-arvo	0,011		NA	
Kokonaiselinajan estimaatti, % (95 % Iv)	Dabrafenibi + trametinibi (n = 211)		Dabrafenibi + lumelääke (n = 212)	
1 vuoden kohdalla	74 (66,8–79,0)		68 (60,8–73,5)	
2 vuoden kohdalla	52 (44,7–58,6)		42 (35,4–48,9)	
3 vuoden kohdalla	43 (36,2–50,1)		31 (25,1–37,9)	
4 vuoden kohdalla	35 (28,2–41,8)		29 (22,7–35,2)	
5 vuoden kohdalla	32 (25,1–38,3)		27 (20,7–33,0)	

NR = ei saavutettu, NA = ei oleellinen

Kuva 1 Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta MEK115306-tutkimuksessa (ITT-populaatio)



Ensisijaisen päätetapahtuman (etenemisivapaa elinaika) paremmuus yhdistelmäryhmässä verrattuna dabrafenibimonoterapiaan säilyi 5 vuoden ajan. Myös kokonaisvasteprosentissa havaittiin kohenemista ja vasteen kesto oli pidempi yhdistelmäryhmässä verrattuna dabrafenibimonoterapiaan (taulukko 7).

Taulukko 7 MEK115306-tutkimuksen tehoa osoittavat tulokset (COMBI-d)

Päätetapahtuma	Ensisijainen analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 26.8.2013)		Päivitetty analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 12.1.2015)		5 vuoden analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 10.12.2018)	
	Dabrafenibi + trametinibi (n = 211)	Dabrafenibi + lumelääke (n = 212)	Dabrafenibi + trametinibi (n = 211)	Dabrafenibi + lumelääke (n = 212)	Dabrafenibi + trametinibi (n = 211)	Dabrafenibi + lumelääke (n = 212)
Etenemisivapaa elinaika (PFS)^a						
Etenevä tauti tai kuolema, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
PFS-mediaani (kk) (95 % lv)	9,3 (7,7–11,1)	8,8 (5,9–10,9)	11,0 (8,0–13,9)	8,8 (5,9–9,3)	10,2 (8,1–12,8)	8,8 (5,9–9,3)
Riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,75 (0,57–0,99)		0,67 (0,53–0,84)		0,73 (0,59–0,91)	
p-arvo	0,035		< 0,001 ^f		NA	
Kokonaisvaste- prosentti^b % (95 % lv)	67 (59,9–73,0)	51 (44,5–58,4)	69 (61,8–74,8)	53 (46,3–60,2)	69 (62,5–75,4)	54 (46,8–60,6)
Kokonaisvaste- prosenttien ero (95 % lv)	15 ^e (5,9–24,5)		15 ^e (6,0–24,5)		NA	
p-arvo	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Vasteen kesto^c (kk)						
Mediaani (95 % lv)	9,2 ^d (7,4–NR)	10,2 ^d (7,5–NR)	12,9 (9,4–19,5)	10,6 (9,1–13,8)	12,9 (9,3–18,4)	10,2 (8,3–13,8)
a – Tutkijan arvioima b – Kokonaisvasteprosentti = täydellinen vaste + osittainen vaste c – Vasteen kesto d – Ilmoitusajankohtana valtaosa (≥ 59 %) tutkijan arvioimista vasteista jatkui yhä e – Kokonaisvasteprosenttien ero laskettiin pyöristämättömien kokonaisvasteprosenttitulosten perusteella f – Päivitetty analyysi ei ollut ennalta suunniteltu, eikä p-arvoa mukautettu useampaan testaamiseen NR = Ei saavutettu NA = Ei oleellinen						

MEK116513 (COMBI-v):

MEK116513 oli kaksiryhmäinen, satunnaistettu, avoin vaiheen III tutkimus, jossa verrattiin dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää pelkkään vemurafenibiin BRAF V600 -mutaatiopositiivisessa leikkaukseen soveltumattomassa tai metastasoituneessa melanoomassa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika ja tärkeä toissijainen päätetapahtuma etenemisvapaa elinaika. Tutkittavat stratifioitiin laktaattidehydrogenaasiarvon (LDH) perusteella (> viitealueen yläraja [ULN] vs ≤ ULN) ja BRAF-mutaation perusteella (V600E vs V600K).

Yhteensä 704 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko yhdistelmähoitoa tai vemurafenibia. Valtaosa tutkittavista oli kaukasialaista syntyperää (> 96 %) ja miehiä (55 %). Iän mediaani oli 55 vuotta (24 % oli ≥ 65-vuotiaita). Valtaosalla tutkittavista oli asteen IVM1c tauti (yhteensä 61 %). Lähtötilanteessa valtaosalla tutkittavista LDH-arvo oli ≤ ULN (67 %), ECOG-toimintakykyluokka 0 (70 %) ja sisäelimet olivat affisioituneet (78 %). Kaiken kaikkiaan 54 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa < 3 tautialuetta. Valtaosalla tutkittavista oli BRAF V600E -mutaatiopositiivinen melanooma (89 %). Tutkimukseen ei otettu tutkittavia, joilla oli aivometastaaseja.

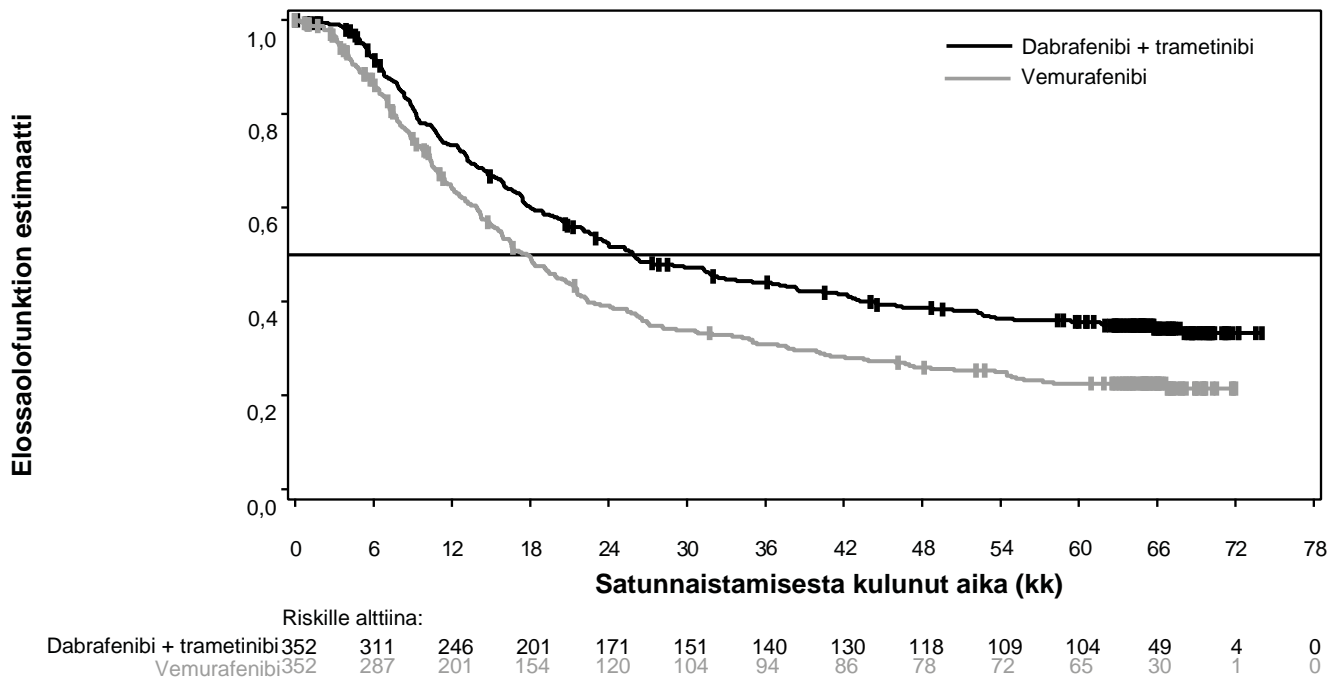
Kokonaiselinajan (OS) mediaani ja arvioidut 1 v, 2 v, 3 v, 4 v ja 5 v elossaolo-osuudet esitetään taulukossa 8. Viiden vuoden kohdalla tehdyssä OS-analysissä kokonaiselinajan mediaani oli yhdistelmäryhmässä noin 8 kk pidempi kuin vemurafenibimonoterapiaryhmässä (26,0 kk vs 17,8 kk), ja 5 v elossaolo-osuus oli yhdistelmäryhmässä 36 %, kun taas vemurafenibimonoterapiaryhmän luku oli 23 % (taulukko 8, kuva 2). Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaaja näyttää tasaantuvan 3 vuoden ja 5 vuoden välillä (ks. kuva 2). Potilailla, joiden lähtötilanteen laktaattidehydrogenaasiarvo oli normaali, 5 vuoden kokonaiselossaolo-osuus oli yhdistelmäryhmässä 46 % (95 % lv: 38,8–52,0) ja vemurafenibimonoterapiaryhmässä 28 % (95 % lv: 22,5–34,6). Potilailla, joiden lähtötilanteen laktaattidehydrogenaasiarvo oli koholla, luku puolestaan oli yhdistelmäryhmässä 16 % (95 % lv: 9,3–23,3) ja vemurafenibimonoterapiaryhmässä 10 % (95 % lv: 5,1–17,4).

Taulukko 8 Kokonaiselinajan tulokset, tutkimus MEK116513 (COMBI-v)

	OS-analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 13.3.2015)		5 vuoden OS-analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 8.10.2018)	
	Dabrafenibi + trametinibi (n = 352)	Vemurafenibi (n = 352)	Dabrafenibi + trametinibi (n = 352)	Vemurafenibi (n = 352)
Potilasmäärä				
Kuolemantapaukset (tapahtumat), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
OS-estimaatit (kk)				
Mediaani (95 % lv)	25,6 (22,6–NR)	18,0 (15,6–20,7)	26,0 (22,1–33,8)	17,8 (15,6–20,7)
Korjattu riskitiheyssuhde (95 % lv)	0,66 (0,53–0,81)		0,70 (0,58–0,84)	
p-arvo	< 0,001		NA	
Kokonaiselinajan estimaatti, % (95 % lv)				
	Dabrafenibi + trametinibi (n = 352)		Vemurafenibi (n = 352)	
1 vuoden kohdalla	72 (67–77)		65 (59–70)	
2 vuoden kohdalla	53 (47,1–57,8)		39 (33,8–44,5)	
3 vuoden kohdalla	44 (38,8–49,4)		31 (25,9–36,2)	
4 vuoden kohdalla	39 (33,4–44,0)		26 (21,3–31,0)	
5 vuoden kohdalla	36 (30,5–40,9)		23 (18,1–27,4)	

NR = Ei saavutettu, NA = Ei oleellinen

Kuva 2 Kaplan–Meier-kuvaajat MEK116513-tutkimuksen päivitetystä kokonaiselinajan analyysistä



Toissijaisen päätetapahtuman (etenemisvapaa elinaika) paremmuus säilyi 5 vuoden ajan yhdistelmäryhmässä verrattuna vemurafenibimonoterapiaan. Kohenemista havaittiin myös kokonaisvasteprosentissa, ja vasteen kesto oli pidempi yhdistelmäryhmässä verrattuna vemurafenibimonoterapiaan (taulukko 9).

Taulukko 9 MEK116513-tutkimuksen tehoa osoittavat tulokset (COMBI-v)

Päätetapahtuma	Ensisijainen analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 17.4.2014)		5 vuoden analyysi (tiedonkeruun katkaisu: 8.10.2018)	
	Dabrafenibi + trametinibi (n = 352)	Vemurafenibi (n = 352)	Dabrafenibi + trametinibi (n = 352)	Vemurafenibi (n = 352)
Etenemisvapaa elinaika (PFS)^a				
Etenevä tauti tai kuolema, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS-mediaani (kk) (95 % lv)	11,4 (9,9–14,9)	7,3 (5,8–7,8)	12,1 (9,7–14,7)	7,3 (6,0–8,1)
Riskitehyssuhde (95 % lv)	0,56 (0,46–0,69)		0,62 (0,52–0,74)	
p-arvo	< 0,001		NA	
Kokonaisvasteprosentti^b % (95 % lv)	64 (59,1–69,4)	51 (46,1–56,8)	67 (62,2–72,2)	53 (47,2–57,9)
Kokonaisvasteprosenttien ero (95 % lv)	13 (5,7–20,2)		NA	
p-arvo	0,0005		NA	
Vasteen kesto^c (kk) Mediaani (95 % lv)	13,8 ^d (11,0–NR)	7,5 ^d (7,3–9,3)	13,8 (11,3–18,6)	8,5 (7,4–9,3)
a – Etenemisvapaa elossaolo (tutkijan arvioima) b – Kokonaisvasteprosentti = täydellinen vaste + osittainen vaste c – Vasteen kesto d – Ilmoitusajankohtana valtaosa (dabrafenibi + trametinibiryhmässä 59 % ja vemurafenibiryhmässä 42 %) tutkijan arvioimista hoitovasteista jatkui yhä NR = Ei saavutettu NA = Ei oleellinen				

Aikaisempi BRAF-estäjähoito

Tietoja on rajallisesti potilaista, jotka käyttävät trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää ja joiden tauti on edennyt aiemman BRAF-estäjähoidon aikana.

BRF113220-tutkimuksen B-osaan kuului kohortti, jonka 26 potilaalla tauti oli edennyt BRAF-estäjähoidon aikana. Trametinibin (2 mg kerran vuorokaudessa) ja dabrafenibin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmällä oli rajallisesti kliinistä aktiivisuutta potilailla, joiden tauti oli edennyt BRAF-estäjähoidon aikana (ks. kohta 4.4). Tutkijan arvioima vahvistettu vasteprosentti oli 15 % (95 % lv: 4,4–34,9) ja etenemisvapaa elinajan mediaani 3,6 kuukautta (95 % lv: 1,9–5,2). Samankaltaisia tuloksia todettiin 45 potilaalla, jotka siirtyivät pelkästä dabrafenibista trametinibin (2 mg kerran vuorokaudessa) ja dabrafenibin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmään tutkimuksen C-osassa. Näillä potilailla vahvistettu vasteprosentti oli 13 % (95 % lv: 5,0–27,0) ja etenemisvapaa elinajan mediaani 3,6 kuukautta (95 % lv: 2–4).

Potilaat, joilla on aivometastaaseja

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on arvioitu ei-satunnaistetussa avoimessa vaiheen II monikeskustutkimuksessa (COMBI-MB-tutkimus) potilailla, joilla on BRAF-mutaatiopositivinen, aivometastaaseja aiheuttanut melanooma. Yhteensä 125 potilasta otettiin mukaan neljään kohorttiin:

- Kohortti A: potilaat, joilla oli BRAFV600E-mutatoitunut melanooma, oireettomia aivometastaaseja, ei aiempaa paikallista aivoihin kohdistuvaa hoitoa ja ECOG-toimintakykyluokka 0 tai 1.
- Kohortti B: potilaat, joilla oli BRAFV600E-mutatoitunut melanooma, oireettomia aivometastaaseja, saaneet aiempaa paikallista aivoihin kohdistuvaa hoitoa ja ECOG-toimintakykyluokka 0 tai 1.
- Kohortti C: potilaat, joilla oli BRAFV600D/K/R-mutatoitunut melanooma, oireettomia aivometastaaseja, joko olivat tai eivät olleet saaneet aiempaa paikallista aivoihin kohdistuvaa hoitoa ja ECOG-toimintakykyluokka 0 tai 1.
- Kohortti D: potilaat, joilla oli BRAFV600D/E/K/R-mutatoitunut melanooma, oireisia aivometastaaseja, joko olivat tai eivät olleet saaneet aiempaa paikallista aivoihin kohdistuvaa hoitoa ja ECOG-toimintakykyluokka 0 tai 1 tai 2.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli intrakraniaalinen vaste kohortissa A. Sen määritelmä oli prosenttiosuus potilaista, joilla oli vahvistettu tutkijan arvioima intrakraniaalinen vaste 'modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST) version 1.1 -kriteerejä käyttäen. Tutkijan arvioima intrakraniaalinen vaste kohorteissa B, C ja D olivat tutkimuksen toissijaisia päätetapahtumia. Leveän 95 % luottamusvälin kuvastaman pienen otoskoon vuoksi kohorttien B, C ja D tuloksia on tulkittava varovaisesti. Tehoa osoittavat tulokset on esitetty yhteenvetona taulukossa 10.

Taulukko 10 Tutkijan arvioon perustuvat tiedot tehosta COMBI-MB-tutkimuksessa

Päätetapahtumat/ arvio	Kaikkien hoidettujen potilaiden ryhmä			
	Kohortti A N = 76	Kohortti B N = 16	Kohortti C N = 16	Kohortti D N = 17
Intrakraniaalisen vasteen osuus, % (95 % lv)				
	59 % (47,3–70,4)	56 % (29,9–80,2)	44 % (19,8–70,1)	59 % (32,9–81,6)
Intrakraniaalisen vasteen kesto, mediaani (kk) (95 % lv)				
	6,5 (4,9–8,6)	7,3 (3,6–12,6)	8,3 (1,3–15,0)	4,5 (2,8–5,9)
Kokonaisvasteprosentti, % (95 % lv)				
	59 % (47,3–70,4)	56 % (29,9–80,2)	44 % (19,8–70,1)	65 % (38,3–85,8)
Etenemismvapaa elinaika, mediaani (kk) (95 % lv)				
	5,7 (5,3–7,3)	7,2 (4,7–14,6)	3,7 (1,7–6,5)	5,5 (3,7–11,6)
Kokonaiselinaika, mediaani (kk) (95 % lv)				
	10,8 (8,7–17,9)	24,3 (7,9–NR)	10,1 (4,6–17,6)	11,5 (6,8–22,4)
lv = luottamusväli NR = ei saavutettu				

- Trametinibi ainoana lääkkeenä

Potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Trametinibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin vaiheen III satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa (MEK114267 [METRIC]) potilaille, joilla oli BRAF-mutatoitunut leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut melanooma (V600E ja V600K). Kaikkien potilaiden BRAF V600 -mutaatiostatus määritettiin.

Potilaat (N = 322), jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa tai olivat voineet saada yhtä solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiin [lähtöryhmien analyysiin (Intent to Treat, ITT) perustuva potilasjoukko], satunnaistettiin suhteessa 2:1 trametinibia 2 mg kerran vuorokaudessa tai solunsalpaajahoitoa (dakarbatisiinia 1000 mg/m² kolmen viikon välein tai paklitakselia 175 mg/m² kolmen viikon välein) saavaan ryhmään. Kaikkien potilaiden hoito jatkui taudin etenemiseen, kuolemaan tai tutkimuksen keskeyttämiseen asti.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli arvioida trametinibin tehoa solunsalpaajahoitoon verrattuna etenemisvapaan elinajan (PFS) perusteella potilaille, joilla oli pitkälle edennyt / metastasoitunut BRAF V600E/K -mutaatiopositiivinen melanooma ja joilla ei ollut aikaisemmin todettu aivometastaaseja (N = 273), ja tämän katsotaan olevan ensisijaista tehoa mittaava potilasjoukko. Toissijaiset päätetapahtumat olivat etenemisvapaa elinaika (PFS) ITT-potilasjoukossa ja kokonaiselinaika (OS), kokonaisvasteprosentti (ORR) ja vasteen kesto (DoR) ensisijaisessa tehoa mittaavassa potilasjoukossa ja ITT-potilasjoukossa. Solunsalpaajahoitoaaran potilaat saivat siirtyä trametinibihoitoaaraan, kun taudin eteneminen oli varmistettu riippumattomasti. Trametinibihoitoon siirtyi yhteensä 51 (47 %) niistä solunsalpaajahoitoaaran potilaista, joiden taudin eteneminen oli varmistettu.

Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat tasapainossa hoitoryhmien välillä ensisijaista tehoa mittaavassa potilasjoukossa ja ITT-potilasjoukossa. ITT-potilasjoukossa 54 % potilaista oli miehiä ja kaikki olivat kaukasialaista syntyperää. Mediaani-ikä oli 54 vuotta (22 % oli ≥ 65-vuotiaita), kaikkien potilaiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja 3 %:lla potilaista oli aikaisemmin todettu aivometastaaseja. Useimmilla ITT-potilasjoukon potilaille (87 %) oli BRAF V600E -mutaatio, ja 12 %:lla potilaista oli BRAF V600K -mutaatio. Useimmat potilaat (66 %) eivät olleet aikaisemmin saaneet solunsalpaajahoitoa pitkälle edenneeseen tai metastasoituneeseen tautiin.

Tehoa osoittavat tulokset olivat ensisijaista tehoa mittaavassa potilasjoukossa yhdenmukaiset ITT-potilasjoukon tulosten kanssa. Siksi vain ITT-potilasjoukon tehoa osoittavat tiedot on esitetty taulukossa 11. Kaplan-Meier-kuvaajat tutkijan arvioon perustuvasta kokonaiselinajasta (OS) (post hoc -analyysi 20.5.2013) on esitetty kuvassa 3.

Taulukko 11 Tutkijan arvioimat tehoa osoittavat tulokset (ITT-populaatio)

Päätetapahtuma	Trametinibi	Solunsalpaajahoito^a
Etenemisvapaa elinaika (PFS)	(N = 214)	(N = 108)
PFS-mediaani (kk) (95 % lv)	4,8 (4,3–4,9)	1,5 (1,4–2,7)
Riskitiheysuhde (HR) (95 % lv) P-arvo	0,45 (0,33–0,63) < 0,0001	
Kokonaisvaste (%)	22	8
ITT (intent to treat) = lähtöryhmien analyysiin perustuva potilasjoukko; PFS (progression-free survival) = etenemisvapaa elinaika; lv = luottamusväli.		
^a Solunsalpaajahoitoon kuului potilaita, jotka saivat dakarbatisiinia (DTIC) 1000 mg/m ² kolmen viikon välein tai paklitakselia 175 mg/m ² kolmen viikon välein.		

PFS-tulos oli johdonmukainen V600K-mutaatiopositiivista melanoomaa sairastavien potilaiden alaryhmässä (HR = 0,50; [95 % lv: 0,18–1,35], p = 0,0788).

Lisäanalyysi kokonaiselinajasta (OS) tehtiin tiedonkeräyksen katkaisukohtaan 20.5.2013 perusteella, ks. taulukko 12.

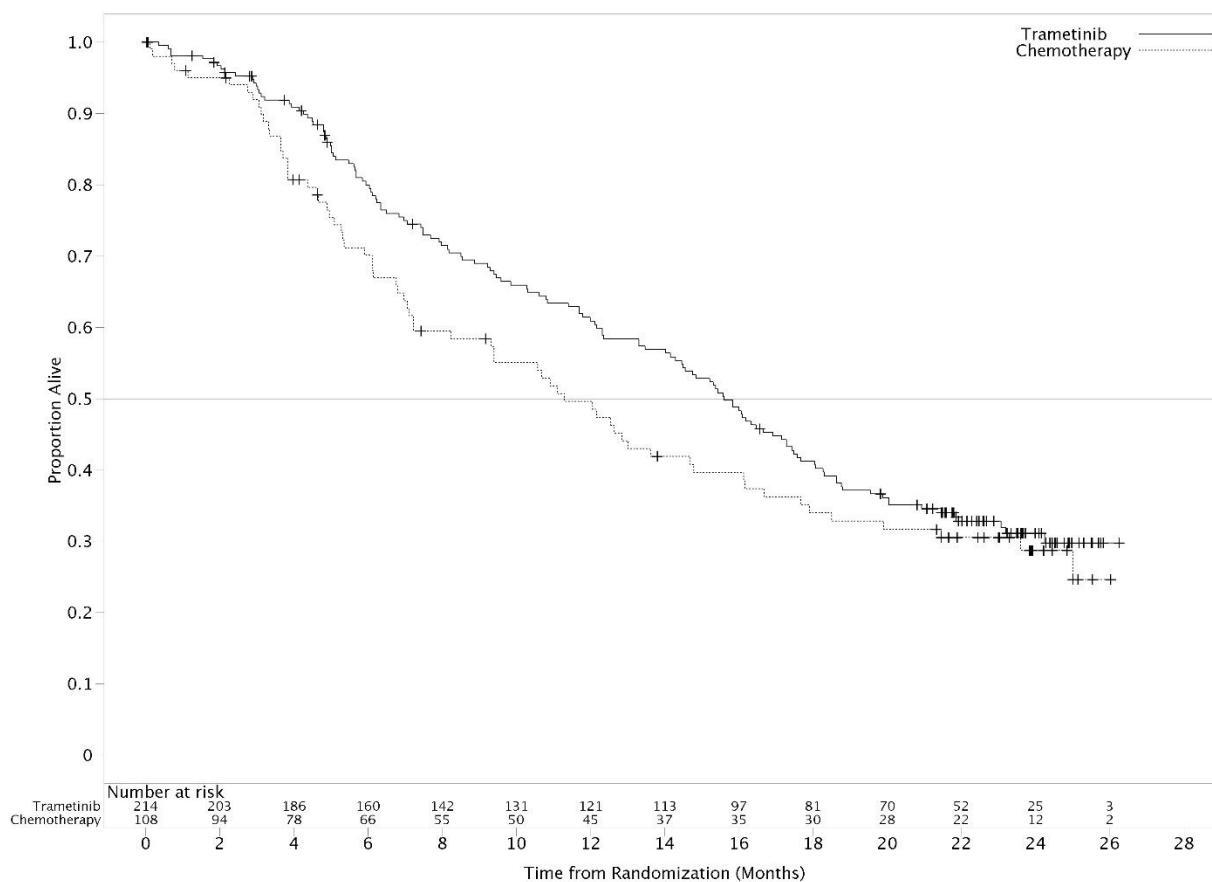
Lokakuussa 2011 toiseen hoitohaaraan oli siirtynyt 47 % tutkittavista, ja toukokuussa 2013 toiseen hoitohaaraan oli siirtynyt 65 % tutkittavista.

Taulukko 12 Elossaolotiedot primaarista ja post-hoc-analysistä

Tiedonkeräyksen katkaisukohtat	Hoito	Kuolemantapauksia (%)	Kokonaiselinajan mediaani, kk (95 % lv)	Riskitiheys uhde (95 % lv)	12 kuukauden elossaolo-osuus (%) (95 % lv)
26.10.2011	Solunsalpaajahoito (n = 108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32–0,92)	NR
	Trametinibi (n = 214)	35 (16)	NR		NR
20.5.2013	Solunsalpaajahoito (n = 108)	67 (62)	11,3 (7,2–14,8)	0,78 (0,57–1,06)	50 % (39 %–59 %)
	Trametinibi (n = 214)	137 (64)	15,6 (14,0–17,4)		61 % (54 %–67 %)

NR = ei saavutettu

Kuva 3 Kaplan-Meier-kuvaajat tutkijan arvioimasta kokonaiselinajasta (OS) – ad hoc -analyysi 20.5.2013



Aikaisempi BRAF-estäjähoito

Vaiheen II yhden hoitohaaran tutkimuksen tavoitteena oli arvioida trametinibin objektiivista hoitovastetta, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa, kun sitä annettiin 2 mg kerran vuorokaudessa potilaille, joilla oli BRAF V600E-, V600K- tai V600D -mutaatiopositiivinen metastasoitunut melanooma (MEK113583). Tutkimukseen otettiin mukaan kaksi erillistä kohorttia: kohortti A: potilaat, jotka olivat aikaisemmin saaneet BRAF:n estäjähoitoa aiemman hoidon jälkeen tai ilman aiempaa hoitoa; kohortti B: potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet BRAF:n estäjähoitoa mutta olivat aikaisemmin saaneet vähintään yhtä solunsalpaajahoidoa tai immunoterapiaa.

Tämän tutkimuksen kohortissa A trametinibilla ei ollut kliinistä tehoa potilaisiin, joiden tauti oli edennyt aikaisemman BRAF-estäjähoidon aikana.

Asteen III melanooman liitännäishoito

BRF115532 (COMBI-AD)

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta tutkittiin vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui asteen III (aste IIIA [imusolmukemetastaasi > 1 mm], IIIB tai IIIC) BRAF V600 E/K mutaatiopositiivista ihomelanoomaa sairastavia potilaita, joiden kasvain oli kokonaan poistettu leikkauksella.

Potilaat satunnaistettiin 1:1 suhteessa saamaan joko yhdistelmähoitoa (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa ja 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa) tai kahta lumelääkettä 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilta melanooma oli kokonaan poistettu leikkauksella ja joille oli tehty imusolmukkeidenpoistoleikkaus satunnaistamista edeltävien 12 viikon aikana. Mitään aikaisempaa systeemistä syöpähoitoa, mukaanlukien sädehoito, ei sallittu. Potilaat, joilla oli aikaisemmin ollut pahanlaatuinen kasvain, olivat soveltuvia tutkimukseen, jos tautivapaan ajan pituus oli vähintään 5 vuotta. Potilaat, joilla oli todettu pahanlaatuinen kasvain ja siinä aktivoiva RAS-mutaatio, eivät olleet soveltuvia tutkimukseen. Potilaat stratifioitiin BRAF mutaation tyyppiin (V600E vs. V600K) ja leikkausta edeltäneen taudin asteen (asteen III alaryhmät, osoittaen eriasteisia imusolmukemetastasoiteja sekä primaarikasvaimen kokoa ja ulseraatiota) perusteella. Taudin aste määriteltiin American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition Melanoma Staging System -kriteerien avulla. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima uusiutumismatonta elinaika (RFS), joka määriteltiin satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kuluneeksi ajaksi. Kasvain arvioitiin radiologisesti 3 kuukauden välein ensimmäisten kahden vuoden aikana, ja 6 kuukauden välein sen jälkeen, kunnes havaittiin ensimmäisen kerran taudin uusiutuminen. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika (OS; tärkeä toissijainen päätetapahtuma), taudin uusiutumattomuus (freedom from recurrence = FFR) ja kaukoetäpesäkkeistä vapaa elinaika (DMFS).

870 potilasta satunnaistettiin yhdistelmähoitoryhmään (n = 438) ja lumelääkeryhmään (n = 432). Suurin osa potilaista oli kaukasialaista alkuperää (99 %) ja miehiä (55 %), ja potilaiden mediaani-ikä oli 51 vuotta (18 % oli ≥ 65-vuotiaita). Tutkimus sisälsi potilaita kaikista asteen III alaryhmistä (taudin aste ennen kasvaimen poistamista leikkauksella); 18 %:lla potilaista oli ainoastaan mikroskooppisesti havaittava imusolmukemetastasoite eikä primaarikasvaimen liittynyt ulseraatiota. Suurimmalla osalla potilaista oli BRAF V600E mutaatio (91 %). Primaarianalyysin ajankohtana seuranta-ajan (satunnaistamisesta viimeiseen yhteydenpitokertaan tai kuolemaan kulunut aika) mediaani oli 2,83 vuotta dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon ryhmässä ja 2,75 vuotta lumelääkeryhmässä.

Uusiutumismatonta elinajan primaarianalyysin tulokset esitetään taulukossa 13. Tutkimus osoitti, että hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero uusiutumismatonta elinajassa, joka oli tutkimuksen ensisijainen vastemuuttuja. Uusiutumismatonta elinajan mediaani oli lumelääkeryhmässä 16,6 kuukautta, ja yhdistelmähoitoryhmässä sitä ei ole vielä saavutettu (HR = 0,47; 95 % Iv: 0,39–0,58; p = 1,53×10⁻¹⁴). Hyöty uusiutumismatonta elinajassa osoitettiin johdonmukaisesti eri potilasryhmissä mukaanlukien ikä, sukupuoli ja rotu. Tulokset olivat johdonmukaiset myös, kun huomioitiin taudin asteeseen ja BRAF V600 mutaation tyyppiin liittyvät stratifikaatioperusteet.

Taulukko 13 Tutkijan arvioimat uusiutumismuuttamiseen elinajan tulokset BRF115532 (COMBI-AD primaarianalyysi) -tutkimuksessa

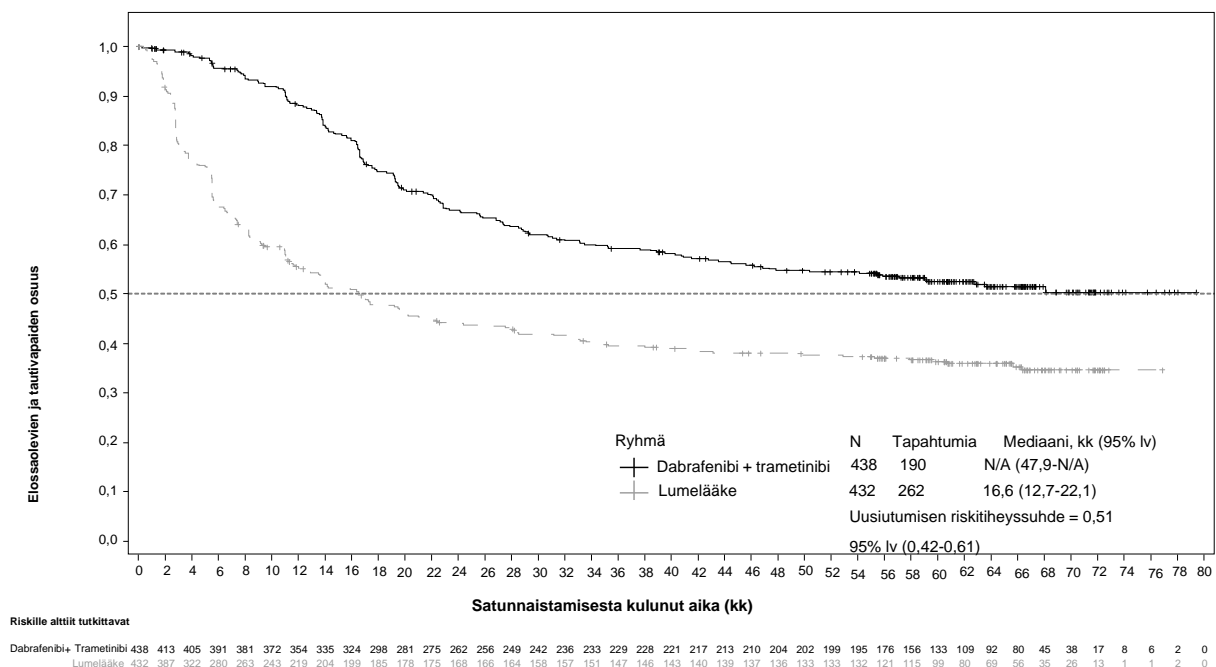
RFS parametri	Dabrafenibi + Trametinibi N = 438	Lumelääke N = 432
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Taudin uusiutuminen	163 (37 %)	247 (57 %)
Uusiutuminen johon liittyy kaukoetäpesäke	103 (24 %)	133 (31 %)
Kuolema	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Mediaani (kk)	Ei arvioitavissa	16,6
(95 % lv)	(44,5–Ei arvioitavissa)	(12,7–22,1)
Riskitiheyssuhde ^[1]		0,47
(95 % lv)		(0,39–0,58)
p-arvo ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
Osuus 1 vuoden kohdalla (95 % lv)	0,88 (0,85–0,91)	0,56 (0,51–0,61)
Osuus 2 vuoden kohdalla (95 % lv)	0,67 (0,63–0,72)	0,44 (0,40–0,49)
Osuus 3 vuoden kohdalla (95 % lv)	0,58 (0,54–0,64)	0,39 (0,35–0,44)

^[1] Riskitiheyssuhde saatiin stratifioidusta Pike -mallista.

^[2] P-arvo saatiin kaksipuolisesta stratifioidusta logrank -testistä (stratifiointitekijöitä olivat taudin aste IIIA vs. IIIB vs. IIIC – ja BRAF V600 mutaation tyyppi – V600E vs. V600K)

Kun verrattiin päivitettyjä 29 kuukautta pidempään kestäneen seurannan tietoja ja primaarianalyysin (seurannan kesto vähintään 59 kuukautta) tietoja, havaittiin, että RFS-hyöty säilyi ja arvioitu HR oli 0,51 (95 % lv: 0,42–0,61) (Kuva 4). 5 vuoden RFS-lukema oli 52 % (95 % lv: 48, 58) yhdistelmähoitoryhmässä ja 36 % (95 % lv: 32, 41) lumelääkeryhmässä.

Kuva 4 Kaplan-Meier-kuvaajat uusiutumismuuttamiseen elinajasta BRF115532-tutkimuksessa (ITT-populaatio, päivitetty tulokset)



153 tapahtuman perusteella (60 [14 %] yhdistelmähoitoryhmässä ja 93 [22 %] lumelääkeryhmässä) kokonaiselinajan (OS) arvioitu riskitiheysuhde oli 0,57 (95 % lv: 0,42–0,79; $p = 0,0006$). Nämä tapahtumat vastasivat 26 % osuutta kokonaistavoitteena olevista 597 tapahtumasta kokonaiselinajan suhteen. Tämän ensimmäisen kokonaiselinajan välianalyysin tulokset eivät ylittäneet ennalta asetettua rajaa, jonka perusteella niitä olisi voitu pitää tilastollisesti merkitsevinä (HR = 0,50; $p = 0,000019$). Elinajan ennusteet 1 ja 2 vuoden kuluttua satunnaistamisesta olivat 97 % ja 91 % yhdistelmähoitoryhmässä ja 94 % ja 83 % lumelääkeryhmässä.

Ei-pienisoluihin keuhkosyöpä

Tutkimus BRF113928

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta tutkittiin vaiheen II avoimessa kolmen kohortin ei-satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli IV asteen BRAF V600E mutatoitunut ei-pienisoluihin keuhkosyöpä. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (ORR) RECIST 1.1 -kriteerejä käyttäen. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto (DoR), etenemisvapaa elinaika (PFS), kokonaiselinaika (OS), turvallisuus ja populaatiofarmakokinetiikka. Myös riippumaton komitea (Independent Review Committee [IRC]) arvioi kokonaiselinaikaa, vasteen kestoa ja etenemisvapaa elinaikaa herkkyyksianalyysinä.

Kohortit otettiin tutkimukseen peräkkäisessä järjestyksessä:

- Kohortti A: Monoterapia (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa), 84 potilasta. 78 potilasta oli aiemmin saanut systeemistä hoitoa metastasoituneeseen sairauteensa.
- Kohortti B: Yhdistelmähoito (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa ja 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa), 59 potilasta. 57 potilasta oli saanut 1-3 linjassa aikaisempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen sairauteensa. 2 potilasta ei ollut aikaisemmin saanut systeemistä hoitoa ja nämä potilaat sisällytettiin kohortin C otettujen potilaiden kanssa samaan analyysiin.
- Kohortti C: Yhdistelmähoito (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa ja 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa), 34 potilasta. Kaikki potilaat saivat tutkimuslääkevalmistetta ensilinjan hoitona metastasoituneen sairauden hoitoon.

Yhdistelmähoitokohortteihin B ja C otetuista 93 potilaasta enemmistö oli kaukasialaista syntyperää (> 90 %), ja potilaissa oli enemmän naisia (54 %) kuin miehiä (46 %). Toisen tai myöhäisemmän linjan hoitoa saaneiden potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta ja ensilinjan hoitoa saaneiden potilaiden 68 vuotta. Suurimmalla osalla (94 %) yhdistelmähoitokohorttien potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. 26 (28 %) potilasta ei ollut koskaan tupakoinut. Suurimmalla osalla potilaista oli ei-epiteliaalinen histologia. Aikaisempaa hoitoa saaneessa populaatiossa 38 potilasta (67 %) oli saanut yhdessä linjassa systeemistä syöpähoitoa metastasoituneeseen sairauteen.

Primäärianalyysin ajankohtana ensisijainen päätetapahtuma, tutkijan arvioima kokonaisvasteosuus (ORR), oli ensilinjan populaatiossa 61,1 % (95 % lv: 43,5 %–76,9 %) ja aikaisempaa hoitoa saaneessa populaatiossa 66,7 % (95 % lv: 52,9 %–78,6 %). Nämä tulokset olivat tilastollisesti merkittäviä ja niiden perusteella hylättiin oletus (null hypothesis), että dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidossa kokonaisvasteosuus (ORR) olisi 30 % tai vähemmän. Riippumattoman komitean (IRC) arvio kokonaisvasteosuustuloksista (ORR) oli yhtenevä tutkija-arvion kanssa. Lopullinen tehoanalyysi, joka tehtiin 5 vuotta sen jälkeen kun viimeinen potilas oli saanut ensimmäisen annoksensa, on esitetty taulukossa 14.

Taulukko 14 Yhteenveto tehosta yhdistelmähoitokohorteissa tutkijan arvioon ja riippumattomaan radiologiseen arvioon perustuen

Päätetapahtuma	Analyysi	Yhdistelmähoito	
		1. linja N = 36 ¹	2. tai myöhäisempi linja N = 57 ¹
Kokonaisvaste, varmistettu n (%) (95 % lv)	Tutkija	23 (63,9 %) (46,2–79,2)	39 (68,4 %) (54,8–80,1)
	IRC	23 (63,9 %) (46,2–79,2)	36 (63,2 %) (49,3–75,6)
DoR mediaani kk (95 % lv)	Tutkija	10,2 (8,3–15,2)	9,8 (6,9–18,3)
	IRC	15,2 (7,8–23,5)	12,6 (5,8–26,2)
PFS mediaani kk (95 % lv)	Tutkija	10,8 (7,0–14,5)	10,2 (6,9–16,7)
	IRC	14,6 (7,0–22,1)	8,6 (5,2–16,8)
OS mediaani kk (95 % lv)	-	17,3 (12,3–40,2)	18,2 (14,3–28,6)
¹ Tietojen katkaisupiste: 7. tammikuuta 2021			

Muut tutkimukset – kuumeen hallinnan analyysi

Tutkimukset CPDR001F2301 (COMBI-i) ja CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Kohonnutta ruumiin lämpöä havaittiin dabrafenibi-trametiniyhdistelmähoitoa saaneilla potilailla. Ensimmäisissä yhdistelmähoidon rekisteröintitutkimusten asetelmissa, joissa kasvain oli leikkaukseen soveltumaton tai melanooma oli metastoitunut (COMBI-d ja COMBI-v; N=559 yhteensä) ja melanooman liitännäishoito (COMBI-AD, N=435) suositeltiin vain dabrafenibi hoidon keskeyttämistä ruumiin lämpötilan noustessa (kuume $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). Kahden myöhemmän tutkimuksen asetelmissa, joissa kasvain oli leikkaukseen soveltumaton tai melanooma oli metastoitunut (COMBI-i control arm, N=264) ja melanooman liitännäishoito (COMBI-Aplus, N=552), molempien lääkevalmisteiden hoidon kestäytämistä suositeltiin kun potilaan ruumiinlämpö oli $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) tai ensimmäisten kuumeoireiden ilmetessä (COMBI-i; COMBI-Aplus uusiutunut lämmön nousu). Tutkimuksissa COMBI-i ja COMBI-Aplus ilmaantui vähemmän asteen 3/4 kuumeita, komplisoitunutta kuumeita, vakavia kuumeen aiheuttamia sairaalahoitoa vaatineita erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia (AESI), kuumeen kestoa (AESI) ja kuumeesta johtuvia pysyviä molempien lääkevalmisteiden hoidon lopettamispäätöksiä (AESI) (viimeksi mainittu vain liitännäishoidon yhteydessä) verrattuna tutkimuksiin COMBI-d, COMBI-v ja COMBI-AD. Ensisijainen päätetapahtuma, kuumeiden yhdistetty määrä 8,0 %, saavutettiin COMBI-Aplus-tutkimuksessa (lv 95 %: 5,9-10,6) 3/4 asteen kuume, kuumeen aiheuttama sairaalahoitoon joutuminen tai kuumeesta johtuvaa pysyvä hoidon keskeyttäminen verrattuna aiemman kontrollitutkimuksen (COMBI-AD) 20,0 % (lv 95 %: 16,3-24,1).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset trametinibin käytöstä melanooman ja kiinteiden pahanlaatuisten kasvainten hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu trametinibi imeytyy ja saavuttaa huippupitoisuuden 1,5 tunnin (mediaani) kuluttua annoksesta. Tablettina annetun 2 mg:n kerta-annoksen absoluuttinen hyötyosuus on 72 % (keskiarvo) laskimoon annettuun mikroannokseen verrattuna. Toistuvan annostelun jälkeen lääkeainealtistus (C_{max} ja AUC) suureni suhteessa annokseen. Kun trametinibia annettiin 2 mg kerran vuorokaudessa, vakaan tilan aikaisten C_{max} -arvojen geometrinen keskiarvo oli 22,2 ng/ml, $AUC_{(0-\tau)}$ oli 370 ng*h/ml ja annosta edeltävä pitoisuus 12,1 ng/ml ja huippupitoisuuden ja jäännöspitoisuuden suhde (peak:trough) oli pieni (1,8). Tutkittavien väliset vaihtelut vakaan tilan aikana olivat vähäisiä (< 28 %).

Trametinibi kumuloituu toistuvan päivittäisen annostelun aikana, ja kumuloitumissuhde on 6,0 (keskiarvo), kun annostus on 2 mg kerran vuorokaudessa. Vakaa tila saavutettiin 15. päivään mennessä.

Kun trametinibi annettiin kerta-annoksena rasvaisen ja kaloripitoisen aterian kanssa, C_{max} -arvo pieneni 70 % ja AUC-arvo 10 % verrattuna arvoihin, jotka saatiin tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Jakautuminen

Trametinibi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 97,4-prosenttisesti. Trametinibin jakautumistilavuus on noin 1200 litraa määritettynä 5 µg:n laskimoon annetun mikroannoksen jälkeen.

Biotransformaatio

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että trametinibi metaboloituu pääasiassa deasetylaation kautta joko pelkästään tai yhdessä mono-oksygenaation kanssa. Deasetyloitunut metaboliitti metaboloitui edelleen glukuronidaation kautta. CYP3A4-oksideaatiota pidetään vähäisempänä metaboloitumisreittinä. Deasetylaatio tapahtuu karboksyyliesterasien 1b, 1c ja 2 välityksellä ja siihen osallistuu mahdollisesti myös muita hydrolyyttisiä entsyymejä.

Trametinibin kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen lähtöaine trametinibi on pääasiallinen plasmassa tavattava aineosa.

Eliminaatio

Terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 127 tuntia (5,3 vuorokautta) kerta-annoksen jälkeen. Laskimoon annetun trametinibin plasmapuhdistuma on 3,21 litraa tunnissa.

Kun radioaktiivisesti merkittyä trametinibiliuosta annettiin kerta-annoksena, koko erittynyt lääkemäärä 10 vuorokauden keräämisajan jälkeen oli pieni (< 50 %), mikä johtuu lääkeaineen pitkästä eliminoitumisen puoliintumisajasta. Lääkkeeseen liittyvä aines erittyi lähinnä ulosteeseen (osuus kerätystä radioaktiivisuudesta oli > 80 %) ja vähäisemmässä määrin virtsaan (≤ 19 %). Alle 0,1 % erittyneestä annoksesta erittyi lähtöaineena virtsaan.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ja kliinisen farmakologian tutkimuksesta saadut tiedot potilailla, joilla on normaali maksan toiminta tai lievästi, kohtalaisesti tai vakavasti koholla olevat bilirubiini- ja/tai ASAT-arvot (NCI- [National Cancer Institute] -luokituksen mukaan), osoittavat ettei maksan toiminta vaikuta merkittävästi suun kautta annetun trametinibin puhdistumaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi trametinibin farmakokinetiikkaan, koska trametinibi erittyy vain vähäisessä määrin munuaisten kautta. Trametinibin farmakokinetiikkaa tarkasteltiin populaatiofarmakokineettisen analyysin avulla kliinisiin trametinibitutkimuksiin osallistuneilla 223 potilaalla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 35 potilaalla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Lievällä ja kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta trametinibialtistukseen (< 6 % kummassakin ryhmässä). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella (ikäjakauma 19–92 vuotta) iällä ei ollut merkittävää kliinistä vaikutusta trametinibin farmakokinetiikkaan. Turvallisuustiedot ≥ 75 -vuotiaista potilaista ovat vähäisiä (ks. kohta 4.8).

Etninen tausta

Tietoja ei ole riittävästi, jotta etnisen taustan mahdollista vaikutusta trametinibin farmakokinetiikkaan voitaisiin arvioida, sillä kliinisiä kokemuksia on ainoastaan kaukasialaista syntyperää olevien potilaiden hoidosta.

Pediatriset potilaat

Trametinibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

Kehon paino ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuoli ja paino vaikuttavat suun kautta annetun trametinibin puhdistumaan. Vaikka pienempikokoisten naispotilaiden lääkeainealtistuksen ennustetaan olevan suurempi kuin painavampien miespotilaiden, erot eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Trametinibin vaikutukset lääkeaineita metaboloiviin entsyymeihin ja kuljetusproteiineihin: *In vitro* ja *in vivo* -tutkimusten tulokset viittaavat siihen, ettei trametinibi todennäköisesti vaikuta muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan. *In vitro* -tutkimusten perusteella trametinibi ei ole CYP1A2-, CYP2A6-, CYP2B6-, CYP2D6- eikä CYP3A4-entsyymien estäjä. Trametinibin todettiin estävän CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymejä ja indusoivan CYP3A4-entsyymiä sekä estävän kuljetusproteiineja OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp ja BCRP *in vitro*. Annos ja systeeminen altistus ovat kuitenkin pieniä verrattuna esto- tai induktiovaikutuksen aiheuttaneisiin arvoihin *in vitro*, joten trametinibin ei katsota estävän tai indusoivan näitä entsyymejä tai kuljetusproteiineja *in vivo*, vaikka BCRP:n substraattien ohimenevä estyminen suolistossa on mahdollinen (ks. kohta 4.5).

Muiden lääkkeiden vaikutukset trametinibiin: *in vitro* ja *in vivo* -tutkimusten perusteella muut lääkevalmisteet eivät todennäköisesti vaikuta trametinibin farmakokinetiikkaan. Trametinibi ei ole CYP-entsyymien eikä BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OATP2B1-, OCT1-, MRP2- tai MATE1-kuljetusproteiinien substraatti. Trametinibi on BSEP:n ja P-gp-kuljetusproteiinin substraatti *in vitro*. Vaikka BSEP:n esto ei todennäköisesti vaikuta trametinibialtistukseen, maksan P-gp:n voimakkaan eston aiheuttamaa trametinibitason nousua ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.5).

Trametinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin: toistuvien trametinibiannosten vaikutusta noretisteronia ja etinyyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien vakaan tilan farmakokinetiikkaan arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa 19 naispotilaalla, joilla oli kiinteitä kasvaimia. Noretisteronialtistus suureni 20 % ja etinyyliestradiolialtistus oli samaa luokkaa, kun näitä lääkkeitä annettiin yhtä aikaa trametinibin kanssa. Näiden tulosten pohjalta hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehon ei oleteta heikenevän, kun niitä käytetään samanaikaisesti trametinibimonoterapian kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Trametinibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Trametinibi ei ollut genotoksinen bakteereilla tehdyissä takaisinmutaatiokokeissa, nisäkässoluissa tehdyissä kromosomipoikkeavuuskokeissa eikä rottien luuytimen mikrotumatestissä.

Trametinibi saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, sillä toistuvilla annoksilla tehdyissä eläinkokeissa havaittiin kystisten follikkelien lisääntymistä ja keltarauhasen pienenemistä naarasrotilla, kun altistukset olivat pienempiä kuin ihmisen kliininen altistus AUC-arvon perusteella.

Lisäksi nuorilla, ei-sukukypsillä, trametinibia saaneilla rotilla havaittiin munasarjojen painon laskua, vähäistä viivästymistä naaraiden sukukypsyyden tunnusmerkeissä (viivästynyt vaginan avautuminen ja lisääntynyt rintatiehyiden kasvusolukeskusten määrä) sekä vähäistä kohdun pintaepiteelin hypertrofiaa. Nämä vaikutukset korjaantuvat lääkkeettömän jakson jälkeen ja johtuvat farmakologiasta. Rotilla ja koirilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa, joiden kesto oli enintään 13 viikkoa, hoidon ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan urosten lisääntymiskudoksiin.

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa toksikologisissa tutkimuksissa trametinibilla oli emoon ja sikiönkehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia. Rotilla havaittiin sikiöiden painon laskua ja implantaation jälkeisten keskenmenojen lisääntymistä, kun altistukset olivat pienempiä tai vain vähän suurempia kuin kliiniset altistukset AUC-arvon perusteella. Alkion ja sikiön kehitystä koskeneissa toksikologisissa tutkimuksissa kaniineilla havaittiin sikiöiden painon laskua, keskenmenojen lisääntymistä, epätäydellisen luutumisen ja luuston epämuodostumien yleistymistä subkliinisillä altistustasoilla AUC-arvon perusteella.

Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa trametinibialtistuksen jälkeen vaikutuksia havaittiin pääasiassa ihossa, ruoansulatuselimistössä, hematologisessa järjestelmässä, luustossa ja maksassa. Suurin osa löydöksistä korjaantuu lääkkeettömän jakson jälkeen. Maksasolunekroosia ja kohonneita aminotransferaasiarvoja havaittiin rotilla, jotka olivat saaneet 8 viikon ajan $\geq 0,062$ mg/kg/vrk (noin 0,8-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Hiirillä esiintyi sydämen sykkeen hidastumista, sydämen painon laskua ja vasemman kammion toiminnan heikkenemistä mutta ei sydämen histopatologisia muutoksia 3 viikon kuluttua, kun trametinibia annettiin $\geq 0,25$ mg/kg/vrk (noin 3-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella) enintään 3 viikon ajan. Täysikasvuisilla rotilla seerumin fosforipitoisuuden suurenemiseen liittyi useiden elinten mineralisaatiota, ja se oli läheisessä yhteydessä sydämen, maksan ja munuaisten nekroosiin ja keuhkoverenvuotoon altistustasoilla, jotka vastasivat ihmisen kliinistä altistusta. Rotilla havaittiin kasvulevyn hypertrofiaa ja luun aineenvaihdunnan kiihtymistä. Kasvulevyn hypertrofiolla ei kuitenkaan odoteta olevan kliinistä merkitystä aikuispotilaiden hoidossa ihmisellä. Rotilla ja koirilla, joille annettiin trametinibia kliinistä altistusta vastaavina tai sen alittavina annoksina, havaittiin luuytimen nekroosia, imukudoksen atrofiaa kateenkorvassa ja limakalvoon liittyvässä imukudoksessa sekä imukudoksen nekroosia imusolmukkeissa, pernassa ja kateenkorvassa, mikä voi heikentää immuunijärjestelmän toimintaa. Nuorilla, ei-sukukypsillä rotilla havaittiin sydämen painon nousua, mutta ei histopatologisia muutoksia annoksella 0,35 mg/kg/vrk (noin kaksinkertainen altistus verrattuna aikuisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Trametinibi oli fototoksinen *in vitro* hiiren 3T3 fibroblastien NRU-testissä (Neutral Red Uptake), kun pitoisuudet olivat huomattavasti korkeammat kuin kliinisessä altistuksessa (IC₅₀ pitoisuuden ollessa 2,92 mikrog/ml, ≥ 130 kertaa korkeampi kuin kliininen altistus laskettuna C_{max}-arvosta), Trametinibia saavilla potilailla fototoksisuuden riski näyttäisi näin ollen olevan matala.

Käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa

Kun koirille annettiin tutkimuksessa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää 4 viikon ajan, niillä havaittiin maha-suolikanavan haittojen ja kateenkorvan imukudoksen solukkuuden vähenemisen merkkejä, kun altistukset olivat pienempiä kuin pelkkää trametinibia saaneilla koirilla. Muutoin havaittiin samankaltaisia haittoja kuin vertailukelpoisissa monoterapiatutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Natriumlauryylisulfaatti
Kolloidinen piidioksidi (E551)

Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Polyetyleeniglykoli
Keltainen rautaoksidi (E172)

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Hypromelloosi (E464)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)
Natriumlauryylisulfaatti
Kolloidinen piidioksidi (E551)

Tabletin kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Polyetyleeniglykoli
Polysorbaatti 80 (E433)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton purkki

3 vuotta

Avattu purkki

30 vuorokautta alle 30 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropyleeninen turvakorkki. Purkissa on kuivatusainesäiliö.

Pakkauskoot: Yksi tablettipurkki sisältää 7 tai 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/931/001

EU/1/14/931/002

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30 kesäkuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. helmikuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit
trametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 0,5 mg:aa trametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää kuivausaineen. Ei saa poistaa, eikä syödä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/931/001 7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/931/002 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

mekinist 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mekinist 0,5 mg tabletit
trametiniibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 0,5 mg:aa trametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 tablettia
30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/931/001 7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/931/002 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit
trametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 2 mg:aa trametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää kuivausaineen. Ei saa poistaa, eikä syödä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/931/005 7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/931/006 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

mekinist 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Mekinist 2 mg tabletit
trametinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 2 mg:aa trametinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

7 tablettia
30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/931/005 7 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/14/931/006 30 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit

trametinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Mekinist on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mekinistiä
3. Miten Mekinistiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Mekinistin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Mekinist on ja mihin sitä käytetään

Mekinist on lääke, jonka vaikuttava aine on trametinibi. Se on tarkoitettu käytettäväksi joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä toisen, dabrafenibia sisältävän lääkkeen kanssa tietyn ihosyöpätyypin, melanooman, hoitoon, kun kasvain on levinnyt myös muualle elimistöön tai sitä ei voida poistaa leikkauksella. Mekinistiä yhdessä dabrafenibin kanssa käytetään myös ei-pienisoluisiksi keuhkosityöväksi kutsutun keuhkosityöpätyypin hoitoon.

Mekinistiä yhdessä dabrafenibin kanssa käytetään myös ehkäisemään melanooman uusiutumista sen jälkeen, kun kasvain on poistettu leikkauksella.

Kummassakin syövässä kasvaimen BRAF-nimisessä geenissä V600-nimisessä kohdassa on tietyn tyyppinen muutos (mutaatio). Tämä geenimutaatio on saattanut aiheuttaa syövän kehittymisen. Lääke vaikuttaa tämän mutatoituneen geenin valmistamiin proteiineihin ja hidastaa näin syövän etenemistä tai pysäyttää sen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Mekinistiä

Mekinistiä pitää käyttää vain sellaisten melanoomien ja ei-pienisoluisien keuhkosityöpien hoitoon, joissa on BRAF-geenin mutaatio. Tästä syystä lääkärisi tutkii ennen hoidon aloittamista, onko sinulla tämä mutaatio.

Jos lääkäri päättää, että sinulle annetaan Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmää, **lue sekä dabrafenibin pakkausseloste että tämä pakkausseloste huolellisesti.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Älä ota Mekinistiä

- jos olet allerginen trametinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Tarkista asia lääkäriltä, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä. Kerro lääkärille jos sinulla:

- on jokin **maksaongelma**. Lääkäri saattaa määrätä lääkkeen käytön aikana verikokeita, joiden avulla seurataan maksan toimintaa.
- on tai on joskus ollut **munuaisongelmia**
- on tai on joskus ollut **keuhko- tai hengitysvaivoja**
- on sydänvaiva, kuten sydämen vajaatoiminta (mikä voi aiheuttaa hengenahdistusta, hengitysvaikeuksia makuuasennossa, jalkaterien tai jalkojen turvotusta) tai sydämen lyömiseen liittyviä ongelmia. Lääkäri tarkistaa sydämesi toiminnan ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.
- on silmävaivoja, mm. verkkokalvon laskimotukos tai silmän turvotus, joka voi johtua nesteen kertymisestä.

Ennen kuin otat Mekinistiä yhdessä dabrafenibin kanssa, lääkärin on tiedettävä jos sinulla:

- **on ollut jokin muu syöpä kuin melanooma tai ei-pienisoluinen keuhkosyöpä**, sillä tällöin riski sairastua muihin syöpiin kuin ihosyöpiin on suurempi Mekinist-hoidon aikana.

Tarkista asia lääkäriltä, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

Erityistä huomiota vaativat oireet

Joillekin Mekinistiä käyttäville potilaille voi kehittyä myös muita ongelmia, jotka voivat olla vakavia. Sinun on hyvä tuntea tärkeät oireet, joihin pitää kiinnittää erityistä huomiota.

Verenvuoto

Mekinistin tai Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa vakavia verenvuotoja mm. aivoissa, ruoansulatuskanavassa (kuten mahassa, peräsuoleissa tai ohutsuolessa), keuhkoissa ja muissa elimissä. Verenvuodot voivat johtaa kuolemaan. Oireita voivat olla mm.:

- päänsärky, huimaus tai heikotus
- verta ulosteessa tai mustat ulosteet
- verta virtsassa
- mahakipu
- veriyskökset/verioksennukset.

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin näistä oireista.

Kuume

Mekinistin tai Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa kuumetta. Kuumetta esiintyy todennäköisemmin yhdistelmähoidon yhteydessä (ks. myös kohta 4). Joissain tapauksissa kuumeeseen voi liittyä verenpaineen alenemista, huimausta tai muita oireita.

Kerro lääkärille heti, jos ruumiinlämpösi nousee yli 38 °C tai tunnet kuumeen nousevan tämän lääkkeen käytön aikana.

Sydänoireet

Mekinist voi aiheuttaa sydänongelmia tai pahentaa jo olemassa olevaa sydänsairautta (ks. myös ”Sydänsairaudet” kohdasta 4) henkilöillä jotka käyttävät Mekinistiä yhdessä dabrafenibin kanssa.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänoireita. Sydämesi toiminta tutkitaan ennen hoidon aloittamista tällä lääkkeellä, ja sitä seurataan myös hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos sydämesi tuntuu hakkaavan, tykyttävän tai lyövän epäsäännöllisesti tai jos koet, että sinulla on huimausta, väsymystä, heikotusta, hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta. Tarvittaessa lääkäri voi keskeyttää hoidon joksikin aikaa tai lopettaa sen kokonaan.

Ihomuutokset, jotka voivat olla merkki uudesta ihosyövästä

Lääkäri tarkastaa ihosi ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön ja myös säännöllisesti hoidon aikana. **Kerro heti lääkärille**, jos havaitset ihomuutoksia tämän lääkkeen käytön aikana tai hoidon jälkeen (ks. myös kohta 4).

Silmäoireet

Sinun on käytävä lääkärin vastaanotolla silmätutkimuksessa tämän lääkkeen käytön aikana.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana silmien punoitusta ja ärsytystä, näön hämärtymistä, silmäkipua tai muita näkömuutoksia (ks. myös kohta 4).

Mekinist voi aiheuttaa silmäongelmia, myös sokeutumista. Mekinist-hoitoa ei suositella, jos sinulla on joskus ollut verkkokalvon laskimotukoksia. Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia silmäoireita: näön hämärtyminen, näön menetys tai muut näköhäiriöt, väritäplät näkökentässä, valokehät (samaan kehän näkeminen esineiden ympärillä). Tarvittaessa lääkäri voi keskeyttää hoidon joksikin aikaa tai lopettaa sen kokonaan.

Maksavaivat

Mekinist tai Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmä voi aiheuttaa maksavaivoja, jotka voivat muuttua vakaviksi. Tällaisia ovat mm. maksatulehdus ja maksan vajaatoiminta, jotka voivat johtaa kuolemaan. Lääkäri seuraa terveydentilaasi säännöllisesti. Maksan toimintahäiriön oireita voivat olla mm.:

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina.

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin näistä oireista.

Keuhko- tai hengitysvaiivat

Kerro lääkärille, jos sinulla on keuhko- tai hengitysvaivoja, kuten hengitysvaikeutta, johon liittyy usein kuiva yskä, hengenahdistus ja väsymys. Lääkäri saattaa tutkia keuhkotoimintasi ennen lääkkeen käytön aloittamista.

Lihaskipu

Mekinist voi aiheuttaa lihaskudoksen vaurioitumista (rabdomyolyysi). **Kerro lääkärille** mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin seuraavista oireista:

- lihaskipu
- virtsan tummuus, joka voi johtua munuaisvauriosta.

Tarvittaessa lääkäri voi päättää tauottaa hoidon tai lopettaa sen kokonaan.

→ **Lue kappale ”Mahdolliset vakavat haittavaikutukset” tämän pakkausselosteen kohdasta 4.**

Reikä mahalaukussa tai suolistossa (perforaatio)

Mekinist-hoito tai Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmähoito voivat lisätä riskiä reikien synnylle suoliston seinämiin. Kerro mahdollisimman pian lääkärille, jos sinulla ilmenee kovaa vatsakipua.

Vakavat ihoreaktiot

Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmähoitoa käyttäneillä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita. Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat mitä tahansa ihomuutoksia (ks. kohdasta 4 oireet, jotka on huomioitava).

Tulehdussairaus, joka kohdistuu pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin
Tulehdussairaus, joka kohdistuu pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi). Sarkoidoosin yleisiä oireita ovat esimerkiksi yskä, hengenahdistus, turvonneet imusolmukkeet, näköhäiriöt, kuume, väsymys, nivelkipu ja -turvotus sekä arat kyhmyt iholla. Ota yhteys lääkäriin, jos saat tällaisia oireita.

Immuunijärjestelmä

Mekinist voi yhdessä dabrafenibin kanssa käytettynä harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa tilan (hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin, HLH), jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa infektiota torjuvia soluja, niin sanottuja histiosyyttejä ja lymfosyyttejä. Oireita voivat olla maksan ja/tai pernan suurentuminen, ihottuma, imusolmukkeiden laajentuminen, hengitysongelmat, mustelmataipumus, poikkeavuudet munuaisissa ja sydänongelmat. Kerro lääkärille heti, jos sinulla on samanaikaisesti useita oireita, kuten kuumetta, imusolmukkeiden turvotusta, mustelmia tai ihottumaa.

Lapset ja nuoret

Mekinistiä ei suositella lapsille eikä nuorille, koska trametinibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja Mekinist

Ennen kuin aloitat hoidon, kerro lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tee lääkelista käyttämästäsi lääkkeitä, jotta voit näyttää sitä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle, kun saat jotakin uutta lääkettä.

Mekinist ruuan ja juoman kanssa

On tärkeää, että otat Mekinistin, tyhjiin mahaan, sillä ruoka vaikuttaa siihen, kuinka lääkeaine imeytyy elimistösi (ks. kohta 3).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Mekinistin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Mekinist voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.
- Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Mekinist-hoidon aikana ja vähintään 16 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.
- Hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit, ehkäisyinjektiot tai ehkäisylaastarit) eivät ehkä tehoa yhtä hyvin, jos otat Mekinistiä yhdessä dabrafenibin kanssa. Sinun on käytettävä jotakin muuta tehokasta ehkäisymenetelmää, jotta et tule raskaaksi tämän lääkeyhdistelmän käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi Mekinist-hoidon aikana.

Mekinistin käyttöä ei suositella imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyvätkö Mekinistin sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon.

Sinun on kerrottava lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Imettämistä ei suositella Mekinist-hoidon aikana. Sinä ja lääkärisi päätätte, käytätkö sinä Mekinistiä vai imetätkö lastasi.

Hedelmällisyys – miehet ja naiset

Mekinist saattaa heikentää ihmisen hedelmällisyyttä sekä miehillä että naisilla.

Mekinistin käyttö yhdessä dabrafenibin kanssa: Dabrafenibi voi heikentää pysyvästi miesten hedelmällisyyttä. Lisäksi dabrafenibia käyttävien miesten siittiöiden määrä saattaa pienentyä ja heidän siittiömäärä ei välttämättä palaudu normaalille tasolle hoidon päättymisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa ennen dabrafenibihoidon aloittamista siitä, kuinka voit parantaa mahdollisuksiasi saada lapsia myöhemmin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen vaikutuksesta hedelmällisyyteen, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Mekinist voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita. Vältä ajamista ja koneiden käyttöä, jos tunnet väsymystä tai heikotusta tai jos sinulla on näköongelmia tai sinulla on voimaton olo.

Näitä vaikutuksia kuvataan tarkemmin muissa kohdissa (ks. kohdat 2 ja 4).

Lue tämä pakkausseloste kokonaan saadaksesi ohjeita.

Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos olet epävarma jostakin.

Myös sairautesi, oireesi ja hoitotilanne voivat vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

Mekinist sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Mekinistiä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Tavanomainen Mekinist-annos on yksi 2 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa käytettäessä valmistetta ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa. Suositeltu dabrafenibiannos yhdistelmähoidossa Mekinistin kanssa on 150 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa pienentää annosta, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia.

Älä ota enempää Mekinistiä kuin lääkäri on määrännyt, sillä tämä saattaa lisätä haittavaikutusten riskiä.

Miten lääke otetaan

Niele tabletti kokonaisena täyden vesilasillisen kanssa.

Ota Mekinist kerran vuorokaudessa tyhjään mahaan (vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen). Tämä tarkoittaa, että:

- kun olet ottanut Mekinist-annoksen, sinun on odotettava vähintään 1 tunti ennen kuin voit syödä tai
- kun olet syönyt, sinun on odotettava vähintään 2 tuntia ennen kuin voit ottaa Mekinist-annoksen.

Ota Mekinist joka päivä suunnilleen samaan aikaan.

Jos otat enemmän Mekinistiä kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Mekinist-tablettia, kysy neuvoa lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekista. Näytä heille Mekinist-pakkaus ja tämä pakkausseloste, jos mahdollista.

Jos unohtat ottaa Mekinistiä

Jos unohtanut annos on alle 12 tuntia myöhässä, ota se heti kun muistat sen.

Jos unohtanut annos on yli 12 tuntia myöhässä, jätä annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sitten tablettien ottamista säännöllisesti normaalin aikataulun mukaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Mekinistin oton

Jatka Mekinistin käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Miten Mekinistiä käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa

- Ota Mekinistiä yhdessä dabrafenibin kanssa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Älä muuta annosta äläkä lopeta Mekinist- tai dabrafenibihoitoa, ellei lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta kehota tekemään niin.
- Ota **Mekinistiä kerran vuorokaudessa ja dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa**. Voi olla hyödyllistä, että otat tavaksi ottaa molemmat lääkkeet samaan aikaan joka päivä. Mekinist on otettava **joko** dabrafenibin aamuannoksen yhteydessä **tai** dabrafenibin iltannoksen yhteydessä. Dabrafenibiannosten väliin on jäätävä noin 12 tuntia.
- Ota Mekinist ja dabrafenibi tyhjään mahaan, vähintään 1 tunti ennen ateriala tai 2 tuntia aterian jälkeen. Niele lääkkeet kokonaisuutena täyden vesilasillisen kanssa.
- Jos unohdat ottaa Mekinist- tai dabrafenibiannoksen, ota annos heti kun muistat. Älä korvaa unohtunutta annosta, vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan:
 - o Jos seuraavaan Mekinist-annokseen, joka otetaan kerran vuorokaudessa, on alle 12 tuntia.
 - o Jos seuraavaan dabrafenibiannokseen, joka otetaan kahdesti vuorokaudessa, on alle 6 tuntia.
- Jos olet ottanut liikaa Mekinistiä tai dabrafenibia, ota välittömästi yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkiin. Ota Mekinist-tabletit ja dabrafenibikapselit mukaasi, jos mahdollista. Näytä heille Mekinist- ja dabrafenibi-pakkaus pakkausselosteineen, jos mahdollista.
- Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää Mekinist- ja dabrafenibiannosta. Ota Mekinist- ja dabrafenibiannokset juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset

Sydänsairaudet

Mekinist voi vaikuttaa siihen, kuinka tehokkaasti sydämesi pumppaa verta jokaisella lyönnillä. Tämän haittavaikutuksen riski saattaa olla suurempi niillä, joilla on jo jokin sydänongelma. Vointiasi seurataan Mekinist-hoidon aikana sydänongelmien havaitsemiseksi. Sydänongelmiin liittyviä oireita ja löydöksiä ovat:

- sydän tuntuu hakkaavan, tykyttävän tai lyövän epätasaisesti
- huimaus
- väsymys
- heikotuksen tunne
- hengenahdistus
- jalkojen turvotus.

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos havaitset tällaisia oireita ensimmäisen kerran tai jos oireet pahenevat.

Korkea verenpaine

Mekinist voi aiheuttaa tai pahentaa korkeaa verenpainetta (hypertensiota). Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa verenpainettasi Mekinist-hoidon aikana. Ota heti yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos sinulle kehittyy korkea verenpaine tai verenpainetauti pahenee tai jos sinulla on kovaa päänsärkyä, heikotusta tai huimausta.

Verenvuoto-ongelmat

Mekinist voi aiheuttaa vakavia verenvuotoja, erityisesti aivoverenvuotoja tai mahalaukun verenvuotoja. Ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan ja hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu epätavallisia, verenvuotoon viittaavia oireita:

- päänsärkyä, huimausta tai heikotusta
- verta tai verihyytymiä ysköksissä
- verta oksennuksessa tai oksennukseksi muistuttavat kahvinporoja
- punaisia tai mustia tervamaisia ulosteita.

Silmäoireet (näköoireet)

Mekinist voi aiheuttaa silmäongelmia. Mekinist-hoitoa ei suositella, jos sinulla on joskus ollut veritulppa silmän laskimossa (verkkokalvon laskimotukos). Lääkäri voi kehottaa sinua menemään silmätutkimukseen ennen Mekinist-hoidon aloittamista ja hoidon aikana. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Mekinist-hoidon tai lähettää sinut silmälääkärin tutkimuksiin, jos sinulle kehittyy näköoireita, joita voivat olla:

- näön menetys
- silmän punoitus ja ärsytys
- väritäplät näkökentässä
- valoehät (samean kehän näkeminen esineiden ympärillä)
- näön hämärtyminen.

Ihomuutokset

Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmää käyttäneillä on ilmoitettu vakavia ihoreaktioita (yleisyys tuntematon). Jos havaitset jotain seuraavista:

- Vartalolle kehittyvät punoittavat, pyöreät tai maallitaulua muistuttavat läiskät, joiden keskellä on rakkuloita. Ihon kesiminen. Haavaumat suun, nielun, nenän, sukuelinten ja silmien alueella. Näitä vakavia ihottumia voivat edeltää kuume ja flunssan kaltaiset oireet. (Stevens–Johnsonin oireyhtymä).
 - Laaja ihottuma, kuume ja imusolmukkeiden suurentuminen (DRESS-oireyhtymä tai lääkeyliherkkysoireyhtymä).
- ➔ **Lopeta lääkkeen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

Enintään 3:lle Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmän käyttäjälle 100:sta saattaa kehittyä toisenlainen ihosyöpä, josta käytetään nimitystä *ihon okasolusyöpä*. Joillekin saattaa kehittyä ihosyöpä, josta käytetään nimitystä *tyvisolusyöpä*. Nämä ihomuutokset pysyvät yleensä paikallisina ja voidaan poistaa leikkauksella ja Mekinist- ja dabrafenibihoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä.

Joillekin Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmää käyttäville saattaa kehittyä myös uusia melanoomia. Melanoomat poistetaan yleensä leikkauksella ja Mekinist- ja dabrafenibihoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä.

Lääkäri tutkii ihosi ennen dabrafenibihoiton aloittamista. Sen jälkeen iho tarkastetaan kuukausittain dabrafenibihoiton aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Näin seurataan, ettei uusia ihosyöpiä ole kehittynyt.

Lääkäri tutkii myös pääsi, kaulasi, suusi ja imusolmukkeesi, ja sinulle tehdään säännöllisesti rintakehän ja vatsan alueen tietokonetomografiatutkimuksia. Myös verikokeita saatetaan tehdä. Näillä tutkimuksilla haetaan muita syöpiä, mukaan lukien levyepiteelisyöpää, joka saattaa kehittyä elimistössä. Myös lantion alueen tutkimuksia (naisilla) ja peräaukon tutkimuksia suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon päättyessä.

Mekinist ainoana lääkkeenä tai yhdessä dabrafenibin kanssa voi aiheuttaa ihottumaa tai aknen kaltaista ihottumaa. Pyri ehkäisemään ihottumaa noudattamalla lääkärin ohjeita. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian, jos havaitset tällaisia oireita ensimmäisen kerran tai jos oireet pahenevat.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu vaikeaa ihottumaa, johon liittyy seuraavia oireita: ihorakkuloita, rakkuloita tai haavoja suussa, ihon hilseilyä, kuumetta, kasvojen tai jalkapohjien punoitusta tai turvotusta.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian, jos sinulle ilmaantuu ihottumaa tai jos ihottumasi pahenee.

Lihaskipu

Mekinist voi aiheuttaa lihasvaurioita (rabdomyolyyysiä). Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on uusia tai pahenevia oireita, kuten:

- lihaskipu
- virtsan tumma väri, joka johtuu munuaisvauriosta.

Keuhko- tai hengitysoireet

Mekinist voi aiheuttaa keuhkotulehduksen (pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus). Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla on uusia tai pahenevia keuhko- tai hengitysoireita, kuten:

- hengenahdistusta
- yskää
- väsymystä.

Immuunijärjestelmä

Jos sinulla on samanaikaisesti useita oireita, kuten kuumetta, imusolmukkeiden turvotusta, mustelmia tai ihottumaa, kerro niistä lääkärille välittömästi. Ne voivat olla merkki tilasta, jossa immuunijärjestelmä tuottaa liikaa histiosyyteiksi ja lymfosyyteiksi kutsuttuja infektiota torjuvia soluja, jotka voivat aiheuttaa erilaisia oireita (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi) ks. kohta 2 (yleisyys: harvinainen).

Mahdolliset haittavaikutukset potilailla, jotka käyttävät Mekinistiä ainoana hoitona

Mahdollisia haittavaikutuksia mitä saatat kokea kun otat Mekinistiä ainoana hoitona ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Korkea verenpaine (hypertensio)
- Verenvuoto, joka voi esiintyä eri puolilla elimistöä ja voi olla lievä tai vakava
- Yskä
- Hengenahdistus
- Ripuli
- Pahoinvointi, oksentelu
- Ummetus
- Vatsakipu
- Suun kuivuminen
- Ihottuma, aknen kaltaiset ihottumat, kasvojen punoitus, ihon kuivuminen tai kutina (ks. myös ”Ihomuutokset” edellä kohdassa 4)
- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- Voimattomuus tai heikkouden tai väsymyksen tunne
- Käsien tai jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)
- Kuume.

Hyvin yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- Maksaan liittyvien veriarvojen muutokset.

Yleiset häiritsevät vaikutukset (voi ilmentyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Karvatappien tulehdus ihossa
- Kynsioireet, kuten kynsimarron muutokset, kynsikipu, kynsinauhan infektio ja turvotus
- Ihoinfektio (selluliitti)
- Märkärakkulainen ihottuma (ks. myös ”Ihomuutokset” edellä kohdassa 4)
- Allerginen reaktio (yliherkkyys)
- Kuivuminen (elimistön nestevajaus)
- Näön hämärtyminen
- Turvotus silmien ympärillä
- Näköongelmat (ks. myös ”Silmäoireet (näköoireet)” edellä kohdassa 4)
- Muutokset sydämen toiminnassa pumpata verta (vasemman kammion toimintahäiriö (ks. myös ”Sydänsairaudet” edellä kohdassa 4)
- Normaalia hitaampi sydämen syke ja/tai sydämen sykkeen hidastuminen
- Paikallinen kudosturvotus
- Keuhkotulehdus (pneumoniitti tai interstitiaalinen keuhkosairaus)
- Suun aristus ja haavaumat, limakalvojen tulehdus
- Ihon punaisuus, rohtuminen tai halkeilu
- Käsien ja jalkojen punoitus ja kipu
- Kasvojen turvotus
- Limakalvon tulehdus
- Heikotus.

Yleiset häiritsevät vaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa:

- Veren punasolujen väheneminen (anemia), poikkeava kreatiiniinivaarvo. Kreatiiniinivaari on entsyymi, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihasissa.

Melko harvinaiset häiritsevät vaikutukset (joita voi ilmentyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- Nesteen tihkumisesta johtuva turvotus silmässä (korioiretinopatia) (ks. myös ”Silmäoireet (näköoireet)” edellä kohdassa 4)
- Silmän takaosassa sijaitsevan näköhermon nystyn turvotus (papilledeema) (ks. myös ”Silmäoireet (näköoireet)” edellä kohdassa 4)
- Silmän takaosan valoherkän kalvon (verkkokalvon) irtoaminen tukikerroksistaan (verkkokalvon irtauma) (ks. myös ”Silmäoireet (näköoireet)” edellä kohdassa 4)
- Veritulppa silmän laskimossa (verkkokalvon laskimotukos) (ks. myös ”Silmäoireet (näköoireet)” edellä kohdassa 4)
- Sydämen heikentynyt pumppausteho, mikä aiheuttaa hengenahdistusta, erittäin voimakasta väsymystä sekä nilkkojen ja säärien turvotusta (sydämen vajaatoimintaa)
- Reikä (perforaatio) mahalaukun tai suoliston seinämässä
- Suolistotulehdus (koliitti)
- Lihasten vaurioituminen (rabdomyolyysi), joka voi aiheuttaa lihaskipua ja johtaa munuaisvaurioon.

Jos havaitset häiritsevät vaikutuksia, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häiritsevät vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Haittavaikutukset Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmähoidossa

Kun Mekinistiä käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa, mitä tahansa edellä luetelluista haittavaikutuksista saattaa esiintyä, mutta yleisyys saattaa olla erilainen (yleisempi tai harvinaisempi).

Dabrafenibin samanaikainen käyttö Mekinistin kanssa saattaa aiheuttaa myös **muita haittavaikutuksia** (lueteltu jäljempänä).

Kerro mahdollisimman pian lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista joko ensimmäistä kertaa tai jos oire pahenee.

Lue dabrafenibin pakkausselosteesta tiedot haittavaikutuksista, joita saattaa esiintyä hoidon aikana.

Mekinistin ja dabrafenibin yhdistelmän käytön aikana saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Nenä- ja nielutulehdus
- Ruokahalun heikentyminen
- Päänsärky
- Huimaus
- Korkea verenpaine (hypertensio)
- Verenvuoto kehon eri osissa, mikä voi olla lievää tai vakavaa
- Yskä
- Mahakipu
- Ummetus
- Ripuli
- Pahoinvointi, oksentelu
- Ihottuma, ihon kuivuus, kutina, ihon punaisuus
- Nivelkipu, lihaskipu tai käsien tai jalkaterien kipu
- Lihaskouristukset
- Voimattomuus, heikotus
- Vilunväristykset
- Käsien tai jalkaterien turvotus (perifeerinen turvotus)
- Kuume
- Flunssan kaltainen sairaus.

Hyvin yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- Poikkeavat maksaan liittyvät verikoearvot.

Yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- Virtsatietulehdus
- Ihovaikutukset, mm. ihotulehdus (selluliitti), ihon karvatupen tulehdus, kynsioireet, kuten kynsimarron muutokset, kynsikipu, kynsinauhan infektio ja turvotus, märkärakkulainen ihottuma, ihon okasolusyöpä, papillooma (eräänlainen ihokasvain, joka ei ole yleensä haitallinen), syylän kaltaiset kasvaimet, ihon lisääntynyt herkkyys auringolle (ks. myös ”Ihomuutokset” edellä kohdassa 4)
- Elimistön kuivuminen (veden tai nesteiden vähäinen määrä)
- Näön hämärtyminen, näköongelmat, silmätulehdus (uveiitti)
- Sydämen heikentynyt pumppausteho
- Matala verenpaine (hypotensio)
- Paikallinen kudosturvotus
- Hengenahdistus
- Suun kuivuus
- Suun aristus tai haavaumat, limakalvotulehdus
- Aknen kaltaiset oireet
- Ihon uloimman kerroksen paksuuntuminen (hyperkeratoosi), paksuuntuneet, hilseilevät tai karkeat läiskät ihosta (aktiivinen keratoosi), ihon rohtuminen tai halkeilu
- Voimakas hikoilu, yöhikoilu
- Poikkeava hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen
- Käsien ja jalkojen punaisuus, turvotus ja kipu
- Ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (pannikuliitti)
- Limakalvon tulehdus
- Kasvojen turvotus.

Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- Veren valkosolujen vähyys
- Veren punasolujen määrän pieneneminen (anemia), verihiutaleiden (veren hyytymiseen osallistuvien solujen) ja tiettyjen veren valkosolujen määrän pieneneminen
- Matala veren natriumpitoisuus (hyponatremia) tai fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- Verensokeriarvojen kohoaminen
- Kreatiinikinaasiarvon suureneminen (entsyymi, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa)
- Eräiden maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi ilmaantua enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- Uuden ihosyövän (melanooma) ilmaantuminen
- Ihopolyypit
- Allerginen reaktio (yliherkkyys)
- Silmämuutokset, mukaan lukien nesteen tihkumisesta johtuva turvotus silmässä (korioretinopatia), silmän takaosan valoherkän kalvon (verkkokalvon) irtoaminen tukikerroksistaan ja turvotus silmien ympäristössä
- Normaalista hitaampi sydämen syke ja/tai sydämen sykkeen hidastuminen
- Keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- Haimatulehdus
- Suolistotulehdus (koliitti)
- Munuaisten vajaatoiminta
- Munuaisten tulehdus
- Tulehdussairaus, joka kohdistuu pääasiassa ihoon, keuhkoihin, silmiin ja imusolmukkeisiin (sarkoidoosi).

Harvinaiset haittavaikutukset (joita voi ilmaantua enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Reikä (perforaatio) mahalaukun tai suoliston seinämässä

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (esiintymistiheyden arviointi ei ole mahdollista saatavilla olevien tietojen perusteella):

- Sydänlihaksen tulehdus (myokardiitti), joka voi aiheuttaa hengästyneisyyttä, kuumetta, sydämentykytystä ja rintakipua.
- Tulehtunut, hilseilevä iho (eksfoliatiivinen dermatiitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Mekinistin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna ja kuivatusaine (pieni sylinterinmuotoinen säiliö) purkin sisällä.

Avattua purkkia voidaan säilyttää 30 vuorokautta alle 30 °C:ssa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Mekinist sisältää

- Vaikuttava aine on trametinibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää trametinibidimetyylisulfoksidia määrän, joka vastaa 0,5 mg:aa tai 2 mg:aa trametinibia.
- Muut aineet ovat
 - Tabletti: mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460), hypromelloosi (E464), kroskarmelloosinatrium (E468), magnesiumstearaatti (E470b), natriumlauryylisulfaatti ja kolloidinen piidioksidi (E551).
 - Kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), polyetyleeniglykoli, keltainen rautaoksidi (E172) (0,5 mg:n tabletit), polysorbaatti 80 (E433) ja punainen rautaoksidi (E172) (2 mg:n tabletit).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Mekinist 0,5 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”TT”.

Mekinist 2 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella yrityksen logo ja toisella puolella ”LL”.

Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan läpinäkymättömissä valkoisissa muovipurkeissa, joissa on muovinen kierrekorkki. Yksi tablettipurkki sisältää 7 tai 30 tablettia.

Purkeissa on myös silikageeliä kuivatusaineena pienessä lieriönmuotoisessa säiliössä. Kuivatusaine on pidettävä purkin sisällä eikä sitä saa syödä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda.Extremadura, 3
09400, Aranda de Duero
Burgos
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

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

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.