

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 0,5 mg trametinib.

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 2 mg trametinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, nesten ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, ca. 5,0 x 9,0 mm, med firmaets logo merket på den ene siden og "TT" på den andre siden.

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, ca. 7,6 mm, med firmaets logo merket på den ene siden og "LL" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Melanom

Trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

Monoterapi med trametinib har ikke vist klinisk virkning hos pasienter som har progrediert ved tidligere BRAF-hemmende behandling (se pkt. 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

Trametinib i kombinasjon med dabrafenib er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med stadium III melanom med en BRAF V600-mutasjon, etter fullstendig reseksjon.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Trametinib i kombinasjon med dabrafenib er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med trametinib bør kun igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i administrering av legemidler mot kreft.

Før pasienten tar trametinib, må BRAF V600-mutasjon være bekreftet ved bruk av en validert test.

Dosering

Anbefalt dose av trametinib, enten som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib, er 2 mg én gang daglig. Anbefalt dose av dabrafenib, i kombinasjon med trametinib, er 150 mg to ganger daglig.

Behandlingens varighet

Det er anbefalt at pasientene fortsetter behandling med trametinib inntil de ikke lenger har nytte av behandlingen eller utvikler uakseptabel toksisitet (se tabell 2). Ved adjuvant melanombehandling, bør pasienter behandles i en periode på 12 måneder med mindre det er tilbakefall av sykdom eller uakseptabel toksisitet.

Glemte doser

Dersom en dose med trametinib blir glemt, skal den kun tas dersom det er mer enn 12 timer til neste planlagte dose.

Dersom en dose med dabrafenib blir glemt, når trametinib blir gitt i kombinasjon med dabrafenib, skal dabrafenibdosen kun tas dersom det er mer enn 6 timer til neste planlagte dose.

Dosejusteringer

Ved bivirkninger kan det være nødvendig med dosereduksjon, pause i behandlingen eller seponering av behandlingen (se tabellene 1 og 2).

Dosejusteringer anbefales ikke ved bivirkninger i form av kutant plateepitelkarsinom (cuSCC) eller nytt primært melanom (se preparatomtalen til dabrafenib for flere detaljer).

Tabell 1 Anbefalte dosereduksjoner

Dosenivå	Trametinibdose Brukt som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib	Dabrafenibdose* Kun i kombinasjon med trametinib
Startdose	2 mg én gang daglig	150 mg to ganger daglig
1. dosereduksjon	1,5 mg én gang daglig	100 mg to ganger daglig
2. dosereduksjon	1 mg én gang daglig	75 mg to ganger daglig
3. dosereduksjon (kun i kombinasjon med dabrafenib)	1 mg én gang daglig	50 mg to ganger daglig
Dosejustering for trametinib under 1 mg én gang daglig er ikke anbefalt, enten som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib. Dosejustering for dabrafenib under 50 mg to ganger daglig er ikke anbefalt i kombinasjon med trametinib.		
*Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib, Dosering og administrasjonsmåte, for instruksjoner vedrørende monoterapibehandling med dabrafenib.		

Tabell 2 Dosejusteringsskjema basert på bivirkningsgrad (unntatt pyreksi)

Grad (CTC-AE)*	Anbefalt dosejustering for trametinib Brukt som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib
Grad 1 eller grad 2 (Tolererbar)	Fortsett behandlingen og overvåk som klinisk indisert.
Grad 2 (Ikke tolererbar) eller grad 3	Ta pause i behandlingen inntil toksisiteten er grad 0 til 1, og reduser med ett dosenivå når behandlingen gjenopptas.
Grad 4	Seponer permanent eller ta pause i behandlingen inntil grad 0 til 1, og reduser med ett dosenivå når behandlingen gjenopptas.
* Intensiteten av kliniske bivirkninger gradert etter Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE)	

Når bivirkninger hos en person er effektivt kontrollert, kan man vurdere ny doseopptrapping med samme doseringstrinn som ved dosenedtrapping. Trametinibdosen bør ikke overskride 2 mg én gang daglig.

Pyreksi

Dersom temperaturen til en pasient er ≥ 38 °C, bør behandlingen avbrytes (trametinib ved monoterapi, og både trametinib og dabrafenib ved bruk i kombinasjon). I tilfelle tilbakefall, kan behandlingen også avbrytes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika som ibuprofen eller paracetamol bør initieres. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller hvor antipyretika ikke er tilstrekkelig. Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon, og behandles i henhold til lokal praksis dersom nødvendig (se pkt. 4.4). Trametinib, eller både trametinib og dabrafenib ved bruk i kombinasjon, bør gjenopptas hvis pasienten er symptomfri i minst 24 timer, enten (1) på samme dosenivå eller (2) redusert med ett dosenivå hvis pyreksien er tilbakevendende og/eller var ledsaget av andre alvorlige symptomer, inkludert dehydrering, hypotensjon eller nyresvikt.

Dersom behandlingsrelaterte toksisiteter forekommer når trametinib brukes i kombinasjon med dabrafenib, bør begge behandlingsdosene reduseres, midlertidig avbrytes eller seponeres. Dette gjelder ikke dersom dosejusteringer er nødvendig for en av de to behandlingene som beskrevet under for uveitt, ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner (primært relatert til dabrafenib), redusert venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF), retinal veneokklusjon (RVO), retinal pigmentepitelavløsning (RPED) og interstitiell lungesykdom (ILD)/lungebetennelse (primært relatert til trametinib).

Dosejusteringsunntak (hvor kun én av to behandlinger er doseredusert) for visse bivirkninger

Uveitt

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer ved uveitt dersom effektive lokale behandlinger kan kontrollere øyebetennelsen. Dersom uveitten ikke responderer på lokal behandling, skal dabrafenib avbrytes midlertidig til øyebetennelsen bedres og deretter skal dabrafenib fortsettes, redusert med ett dosenivå. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib dersom det tas i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.4).

Ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner

Nytte og risiko må vurderes før behandlingen med dabrafenib fortsettes hos pasienter med ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib dersom det tas i kombinasjon med dabrafenib.

Redusert venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon (LVEF)/Venstre ventrikkeldysfunksjon

Behandling med trametinib bør avbrytes hos pasienter som har en asymptomatisk, absolutt reduksjon av LVEF på > 10 % sammenlignet med baseline, og en ejeksjonsfraksjon som er lavere enn institusjonens nedre normalverdi (LLN) (se pkt. 4.4). Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib dersom det tas i kombinasjon med trametinib. Dersom LVEF forbedres, kan behandlingen med trametinib gjenopptas, men dosen bør reduseres med ett dosenivå under nøye overvåking (se pkt. 4.4).

Ved venstre ventrikkeldysfunksjon grad 3 eller 4, eller ved klinisk signifikant reduksjon i LVEF som ikke forbedres innen 4 uker, bør trametinib seponeres permanent (se pkt. 4.4).

Retinal veneokklusjon (RVO) og retinal pigmentepitelavløsning (RPED)

Dersom pasienten rapporterer nye synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, tåkesyn eller synstap på et hvilket som helst tidspunkt under trametinib-behandlingen, anbefales umiddelbar øyeundersøkelse. Hos pasienter som er diagnostisert med RVO, bør behandling med trametinib, enten som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib, seponeres permanent. Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib dersom det tas i kombinasjon med trametinib. Dersom RPED er diagnostisert, følg dosejusteringsskjemaet i tabell 3 nedenfor for trametinib (se pkt. 4.4).

Tabell 3 Anbefalte dosejusteringer for trametinib ved RPED

RPED grad 1	Fortsett behandlingen med retinaundersøkelse månedlig inntil RPED er leget. Dersom RPED er blitt verre, følg instruksjonene nedenfor og ta pause i trametinib-behandlingen i inntil 3 uker.
RPED grad 2-3	Ta pause i trametinib-behandlingen i inntil 3 uker.
RPED grad 2-3 som bedres til grad 0-1 i løpet av 3 uker	Gjenoppta behandlingen med trametinib i en lavere dose (reduisert med 0,5 mg), eller seponer trametinib hos pasienter som bruker trametinib 1 mg daglig.
RPED grad 2-3 RPED som ikke bedres til minst grad 1 i løpet av 3 uker	Seponer trametinib permanent.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/lungebetennelse

Trametinib-behandlingen skal holdes tilbake hos pasienter med mistenkt ILD eller lungebetennelse, deriblant pasienter som har nye eller progressive lungesyntomer og funn, inkludert pasienter under utredning for hoste, dyspné, hypoksi, pleural effusjon eller infiltrater. Trametinib skal seponeres permanent hos pasienter som er diagnostisert med behandlingsrelatert ILD eller lungebetennelse. Ved tilfeller av ILD eller lungebetennelse er det ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib dersom det tas i kombinasjon med trametinib.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det finnes ingen data for trametinib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Det er derfor ikke mulig å fastslå hvorvidt justering av startdosen er nødvendig. Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Tilgjengelige data fra en klinisk farmakologistudie tyder på at moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon har en begrenset påvirkning på eksponering for trametinib (se pkt. 5.2). Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ved monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib.

Pasienter av ikke europeisk avstamning

Sikkerhet og effekt av trametinib hos pasienter som ikke er av europeisk avstamning har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Det er ikke nødvendig å justere startdosen hos pasienter > 65 år.
Hos pasienter > 65 år kan det oftere være nødvendig med dosejustering (se tabellene 1 og 2 ovenfor, samt pkt. 4.8).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av trametinib hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Studier på unge dyr har vist skadelige effekter av trametinib som ikke er observert hos voksne dyr (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Trametinib skal svelges med et helt glass vann. Tablettene skal ikke tygges eller knuses, og bør tas uten mat og minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid.

Det er anbefalt at dosen med trametinib blir tatt på samme tid hver dag. Dersom trametinib og dabrafenib tas i kombinasjon, skal trametinibdosen tas én gang daglig til samme tid hver dag, enten med morgendosen eller kveldsdosen av dabrafenib.

Dersom en pasient kaster opp etter at han/hun har tatt trametinib, bør pasienten ikke ta en ny dose før det er tid for neste planlagte dose.

Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib for informasjon om administrasjonsmåte når det gis i kombinasjon med trametinib.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dersom trametinib gis i kombinasjon med dabrafenib, må preparatomtalen til dabrafenib konsulteres før behandlingsstart. For ytterligere informasjon om advarsler og forsiktighetsregler assosiert med dabrafenib-behandling, vennligst se preparatomtalen til dabrafenib.

BRAF V600-testing

Effekt og sikkerhet av trametinib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med melanom som har testet negativt for BRAF V600-mutasjon.

Trametinib som monoterapi sammenlignet med BRAF-hemmere

Trametinib som monoterapi er ikke sammenlignet med en BRAF-hemmer i en klinisk studie hos pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt, inoperabelt eller metastaserende melanom. På bakgrunn av sammenligninger på tvers av studier, synes trametinib og BRAF-hemmere å være omtrent like effektive med tanke på total overlevelse og progresjonsfri overlevelse. Totale responsrater var imidlertid lavere hos pasienter behandlet med trametinib enn det som ble rapportert for pasienter behandlet med BRAF-hemmere.

Trametinib i kombinasjon med dabrafenib hos pasienter med melanom som har progrediert på en BRAF-hemmer

Det er begrenset med data hos pasienter som tar trametinib og dabrafenib i kombinasjon som har progrediert på en tidligere BRAF-hemmer. Disse dataene viser at effekten av kombinasjonen vil være svakere hos disse pasientene (se pkt. 5.1). Andre behandlingsmuligheter bør dermed vurderes før denne kombinasjonen blir gitt til populasjonen som tidligere er behandlet med en BRAF-hemmer. Sekvensering av behandlinger etter progresjon på BRAF-hemmerterapi er ikke etablert.

Nye maligniteter

Nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, kan forekomme når trametinib brukes i kombinasjon med dabrafenib.

Kutane maligniteter

Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC)

Tilfeller av kutant plateepitelkarsinom har blitt rapportert hos pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Tilfeller av kutant plateepitelkarsinom kan håndteres med fjerning og krever ikke behandlingsjustering. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib (pkt. 4.4).

Nytt primært melanom

Nytt primært melanom har blitt rapportert hos pasienter som behandles med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Tilfeller av nytt primært melanom kan håndteres med fjerning, og krever ikke behandlingsjustering. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib (pkt. 4.4).

Ikke-kutane maligniteter

Dabrafenib kan utifra virkningsmekanismen øke risikoen for ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib dersom trametinib brukes i kombinasjon med dabrafenib (pkt. 4.4). Det er ikke nødvendig med dosejustering av trametinib ved maligniteter ved tilstedeværelse av positiv RAS-mutasjon, når det tas i kombinasjon med dabrafenib.

Blødning

Blødninger, inkludert større blødninger og dødelige blødninger, har forekommet hos pasienter som tar trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Potensialet for disse hendelsene hos pasienter med lavt blodplattetall (< 75 000) har ikke blitt fastslått, da slike pasienter ble ekskludert fra kliniske studier. Risiko for blødning kan øke ved samtidig bruk av antiblodplatebehandling eller antikoagulasjonsbehandling. Dersom blødning forekommer, skal pasienter behandles som klinisk indisert.

LVEF-reduksjon/Venstre ventrikkeldysfunksjon

Det er rapportert at trametinib senker LVEF, når det brukes som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). I kliniske studier var gjennomsnittstiden til første tilfelle av innsettende venstre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt og LVEF-reduksjon mellom 2 og 5 måneder.

Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med svekket venstre ventrikkelfunksjon. Pasienter med venstre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt av klasse II, III eller IV i henhold til New York Heart Association, akutt koronarsyndrom i løpet av de siste 6 måneder, klinisk signifikant ukontrollert arytmi og ukontrollert hypertensjon, ble ekskludert fra kliniske studier, og sikkerheten ved bruk i denne populasjonen er derfor ukjent. LVEF bør undersøkes hos alle pasienter før igangsetting av behandling med trametinib, én måned etter igangsatt behandling og deretter hver 3. måned mens behandlingen pågår (se pkt. 4.2 vedrørende dosejustering).

Hos pasienter som mottar trametinib i kombinasjon med dabrafenib, har det vært enkelte rapporter om akutt, alvorlig venstre ventrikkeldysfunksjon pga. myokarditt. Full rekonvalens ble observert ved avsluttet behandling. Leger bør være oppmerksomme på muligheten for myokarditt hos pasienter som utvikler nye eller forverrede tegn eller symptomer på hjerteproblemer.

Pyreksi

Feber har blitt rapportert i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Forekomsten og alvorlighetsgraden av pyreksi øker med kombinasjonsbehandlingen (se preparatomtalen til dabrafenib pkt. 4.4). Pasienter som mottar trametinib i kombinasjon med dabrafenib kan oppleve pyreksi sammen med alvorlig stivhet, dehydrering og hypotensjon, som i noen tilfeller kan føre til akutt nyresvikt.

Behandlingen (trametinib ved monoterapi, og både trametinib og dabrafenib ved bruk i kombinasjon) bør avbrytes dersom temperaturen til pasienten er ≥ 38 °C (se pkt. 5.1). I tilfelle tilbakefall, kan behandlingen også avbrytes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika som ibuprofen eller paracetamol bør initieres. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller hvor antipyretika ikke er tilstrekkelig. Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon. Behandlingen kan gjenopptas straks feberen opphører. Hvis feberen er forbundet med andre alvorlige tegn eller symptomer, bør behandlingen gjenopptas med en redusert dose straks feberen er opphørt, og som klinisk hensiktsmessig (se pkt. 4.2).

Hypertensjon

Hos pasienter med eller uten eksisterende hypertensjon, er økt blodtrykk rapportert i forbindelse med trametinib, som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Blodtrykket bør måles ved baseline og overvåkes under behandling med trametinib, og hypertensjon bør behandles med standardbehandling etter behov.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/lungebetennelse

I en fase III-studie utviklet 2,4 % (5/211) av pasientene behandlet med trametinib som monoterapi ILD eller lungebetennelse. Alle fem pasienter måtte innlegges på sykehus. Mediantid til første inntreden av ILD eller lungebetennelse var 160 dager (mellom 60 til 172 dager). I MEK115306 og MEK116513 studiene utviklet henholdsvis < 1 % (2/209) og 1 % (4/350) av pasientene som ble behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib lungebetennelse eller ILD (se pkt. 4.8).

Trametinib-behandlingen bør midlertidig holdes tilbake hos pasienter med mistenkt ILD eller lungebetennelse, inkludert pasienter under utredning for nye eller progressive pulmonære symptomer og funn som hoste, dyspné, hypoksi, pleural effusjon eller infiltrater. Trametinib skal seponeres permanent hos pasienter som er diagnostisert med behandlingsrelatert ILD eller lungebetennelse (se pkt. 4.2). Dersom trametinib blir brukt i kombinasjon med dabrafenib, kan dabrafenib-behandlingen fortsettes med samme dose.

Svekket syn

Lidelser som er forbundet med synsforstyrrelser, deriblant RPED og RVO, kan forekomme i forbindelse med trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib. Symptomer som tåkesyn, nedsatt synsskarphet og andre synsforstyrrelser er rapportert i de kliniske studiene med trametinib (se pkt. 4.8). I kliniske studier har uveitt og iridosyklitt også blitt rapportert hos pasienter som behandles med trametinib i kombinasjon med dabrafenib.

Trametinib anbefales ikke hos pasienter som tidligere har hatt RVO. Sikkerheten av trametinib hos personer med predisponerende faktorer for RVO, inkludert ukontrollert glaukom eller okulær hypertensjon, ukontrollert hypertensjon, ukontrollert diabetes mellitus eller en sykdomshistorie med hyperviskositets- eller hyperkoaguleringsyndrom, har ikke blitt fastslått.

Dersom pasienter rapporterer nye synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, tåkesyn eller synstap på et hvilket som helst tidspunkt under trametinib-behandlingen, anbefales umiddelbar øyeundersøkelse. Dersom RPED diagnostiseres, skal dosejusteringsskjemaet i tabell 3 følges (se pkt. 4.2); dersom uveitt diagnostiseres, vennligst se preparatomtalen til dabrafenib pkt. 4.4. Hos pasienter som er diagnostisert med RVO, skal behandlingen med trametinib seponeres permanent. Det er ikke behov for dosejusteringer av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib etter diagnostisering av RVO eller RPED. Det er ikke behov for dosejusteringer av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib etter diagnostisering av uveitt.

Utslett

Utslett har blitt observert hos ca. 60 % av pasientene i monoterapistudier med trametinib og hos ca. 24 % av pasientene når trametinib er brukt i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). De fleste av disse tilfellene var grad 1 eller 2, og krevde ikke avbrudd i behandlingen eller dosereduksjon.

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse har blitt rapportert hos pasienter som bruker trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib (se pkt 4.8). I noen tilfeller kunne pasientene fortsette behandlingen med trametinib. I mer alvorlige tilfeller var sykehusinnleggelse, avbrudd eller permanent seponering av trametinib eller trametinib og dabrafenib i kombinasjon påkrevd. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal føre til tilstrekkelig klinisk evaluering og behandling som indisert.

Nyresvikt

Nyresvikt har blitt observert i kliniske studier hos pasienter som mottar behandling med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib (pkt. 4.4).

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert i kliniske studier hos pasienter som mottar trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib (pkt. 4.4).

Leverbivirkninger

Leverbivirkninger er rapportert i kliniske studier med trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Det anbefales at leverfunksjonen hos pasienter som behandles med trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib, blir undersøkt hver fjerde uke i 6 måneder etter at behandling med trametinib er igangsatt. Monitorering av leverfunksjonen kan deretter fortsette som klinisk indisert.

Nedsatt leverfunksjon

Siden metabolisme og utskillelse via gallen er de primære eliminasjonsveier for trametinib, bør administrering av trametinib skje med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Dyp venetrombose (DVT)/Lungeemboli

Lungeemboli eller dyp venetrombose kan forekomme når trametinib blir brukt som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib. Dersom pasienter opplever symptomer på lungeemboli eller dyp venetrombose slik som kortpustethet, smerter i brystet eller hevelse i armer eller bein, bør de umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Ved livstruende lungeemboli, bør trametinib og dabrafenib seponeres permanent.

Alvorlige kutane bivirkninger

Tilfeller av alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert under kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib. Før oppstart av behandlingen bør pasientene informeres om tegn og symptomer, og behandlingen bør følges opp nøye med tanke på slike reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør dabrafenib og trametinib seponeres.

Gastrointestinale sykdommer

Kolitt og gastrointestinal perforasjon, inkludert dødelig utfall, har blitt rapportert hos pasienter som tar trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.8). Behandling med trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risikofaktorer for gastrointestinal perforasjon, inkludert historie med divertikulitt, metastaser i gastrointestinaltrakten og samtidig bruk med legemidler med en kjent risiko for gastrointestinal perforasjon.

Sarkoidose

Det har blitt rapportert om tilfeller av sarkoidose hos pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib, hovedsakelig med påvirkning på hud, lunger, øyne og lymfekjertler. I de fleste tilfellene ble behandling med trametinib og dabrafenib opprettholdt. Relevant behandling bør vurderes ved en sarkoidosediagnose. Det er viktig å ikke mistolke sarkoidose som sykdomsprogresjon.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose

Erfaring etter markedsføring viser at hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) er observert hos pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Det skal utvises forsiktighet når trametinib administreres i kombinasjon med dabrafenib. Hvis HLH blir bekreftet skal administrering av trametinib og dabrafenib seponeres og behandling av HLH igangsettes.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av andre legemidler på trametinib

Siden trametinib hovedsakelig metaboliseres via deacetylering mediert av hydrolytiske enzymer (f.eks. karboksylestaser), er det usannsynlig at farmakokinetikken blir påvirket av andre legemidler via metabolske interaksjoner (se pkt. 5.2). Interaksjoner mellom legemidler via disse hydrolytiske enzymene kan ikke utelukkes og kan influere eksponeringen for trametinib.

Trametinib er et *in vitro*-substrat for efflukstransportøren P-gp. Da det ikke kan utelukkes at sterk hemming av P-gp i leveren kan føre til økt konsentrasjon av trametinib, anbefales det å vise forsiktighet ved samtidig bruk av trametinib med legemidler som er sterke P-gp-hemmere (f.eks. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol).

Effekten av trametinib på andre legemidler

På bakgrunn av *in vitro*- og *in vivo*-data er det usannsynlig at trametinib vil ha signifikant innvirkning på farmakokinetikken til andre legemidler via interaksjon med CYP-enzymmer eller -transportproteiner (se pkt. 5.2). Trametinib kan føre til forbigående hemming av BCRP-substrater (f.eks. pitavastatin) i tarmen, noe som kan minimeres ved å forskyve administreringene (2 timers mellomrom) av disse midlene og trametinib.

Basert på kliniske data forventes ingen reduksjon i effekten av hormonelle prevensjonsmidler som administreres i kombinasjon med trametinib som monoterapi (se pkt. 5.2).

Kombinasjon med dabrafenib

Når trametinib brukes i kombinasjon med dabrafenib, se pkt. 4.4 og 4.5 i preparatomtalen til dabrafenib for interaksjoner.

Effekten av mat på trametinib

Pasienten bør ta trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib minst én time før eller to timer etter et måltid, da mat påvirker absorpsjonen av trametinib (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / antikonseptiva hos kvinner

Kvinner i fertil alder skal anbefales å bruke sikre prevensjonsmetoder mens behandling med trametinib pågår og i 16 uker etter avsluttet behandling.

Bruk av dabrafenib kan gjøre hormonell prevensjon mindre effektivt og en alternativ prevensjon, slik som en barrieremetode, bør dermed brukes når trametinib tas i kombinasjon med dabrafenib. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib for mer informasjon.

Graviditet

Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier av trametinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Trametinib bør ikke administreres til gravide kvinner. Dersom trametinib blir brukt under graviditet, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar trametinib, skal hun informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om trametinib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Siden mange legemidler skilles ut i morsmelk hos mennesker, kan en risiko for spedbarn som ammes ikke utelukkes. Trametinib bør ikke administreres til ammende kvinner. Beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med trametinib skal avsluttes, skal gjøres basert på fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Det finnes ingen data for trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib hos mennesker. Det er ikke utført fertilitetsstudier på dyr, men bivirkninger på reproduksjonsorganer hos hunddyr har blitt observert (se pkt. 5.3). Trametinib kan svekke fertiliteten hos mennesker.

Menn som tar trametinib i kombinasjon med dabrafenib

Effekt på spermatogenese har blitt observert hos dyr som har fått dabrafenib. Mannlige pasienter som tar trametinib i kombinasjon med dabrafenib bør informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese, som kan være irreversibel. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib for mer informasjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruke maskiner

Trametinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Den kliniske statusen til pasienten og bivirkningsprofilen bør tas i betraktning når man vurderer pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske og kognitive evner. Pasienten bør gjøres oppmerksom på muligheten for fatigue, svimmelhet eller øyeproblemer, som kan ha innvirkning på slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av trametinib som monoterapi er undersøkt i den integrerte sikkerhetspopulasjonen på 329 pasienter med BRAF V600-mutert inoperabel eller metastaserende melanom behandlet med 2 mg trametinib én gang daglig i studiene MEK114267, MEK113583 og MEK111054. Av disse pasientene ble 211 behandlet med trametinib mot BRAF V600-mutant melanom i den randomiserte, åpne fase III-studien MEK114267 (METRIC) (se pkt. 5.1). De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 20\%$) av trametinib var utslett, diaré, fatigue, perifert ødem, kvalme og akneiform dermatitt.

Sikkerheten av trametinib i kombinasjon med dabrafenib er undersøkt i den integrerte sikkerhetspopulasjonen av 1076 pasienter med BRAF V600-mutert inoperabel eller metastaserende melanom, stadium III BRAF V600-mutert melanom etter fullstendig reseksjon (adjuvant behandling) og avansert NSCLC behandlet med 2 mg trametinib én gang daglig og 150 mg dabrafenib to ganger daglig. Av disse pasientene ble 559 behandlet med kombinasjonen for BRAF V600-mutert melanom i to randomiserte fase III-studier, MEK115306 (COMBI-d) og MEK116513 (COMBI-v), 435 ble behandlet med kombinasjonen i adjuvant behandling av stadium III BRAF V600-mutert melanom etter fullstendig reseksjon i en randomisert fase III-studie BRF115532 (COMBI-AD) og 82 ble behandlet med kombinasjonen for BRAF V600-mutert NSCLC i en multikohort, ikke-randomisert fase II-studie BRF113928 (se pkt. 5.1).

De vanligste bivirkningene (forekomst $\geq 20\%$) for trametinib i kombinasjon med dabrafenib var pyreksi, fatigue, kvalme, frysninger, hodepine, diaré, oppkast, artralgi og utslett.

Bivirkningstabell

Bivirkninger assosiert med trametinib, innhentet fra kliniske studier og via overvåkning etter markedsføring, er oppgitt under for trametinib som monoterapi (tabell 4) og trametinib i kombinasjon med dabrafenib (tabell 5).

Bivirkningene er oppgitt nedenfor etter MedDRA organklasser og frekvens.

Følgende system er benyttet for frekvensklassifisering:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Ikke kjent	(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Tildeling av kategori er basert på data for absolutt frekvens fra kliniske studier. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4 Bivirkninger med trametinib som monoterapi

Organklassesystem	Hypighet (alle grader)	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Follikulitt
		Paronyki
		Cellulitt
		Pustuløst utslett
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet ^a
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Dehydrering
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn
		Periorbitalt ødem
		Svekket syn
	Mindre vanlige	Korioretinopati
		Papillødem
		Netthinneløsning
Hjertesykdommer	Vanlige	Venstre ventrikkeldysfunksjon
		Redusert ejeksjonsfraksjon
		Bradykardi
	Mindre vanlige	Hjertesvikt
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon
		Blødning ^b
	Vanlige	Lymfødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Dyspné
	Mindre vanlige	Lungebetennelse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Interstitiell lungesykdom
		Diaré
		Kvalme
		Oppkast
		Obstipasjon
		Abdominale smerter
	Munntørrhet	
Vanlige	Stomatitt	
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Gastrointestinal perforasjon
		Kolitt
		Utslett
		Akneiform dermatitt
		Tørr hud
Vanlige	Pruritus	
	Alopesi	
	Erytem	
	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	
	Hudfissurer	
		Sprukken hud

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Rabdomyolyse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue
		Perifert ødem
		Pyreksi
	Vanlige	Ansiktsødem
		Slimhinneinflammasjon
Undersøkelser	Svært vanlige	Forhøyet aspartat-aminotransferase
		Forhøyet alanin-aminotransferase
	Vanlige	Forhøyet blodnivå av alkalinfosfatase
		Forhøyet blodnivå av kreatinfosfokinase
<p>^a Kan manifesteres ved symptomer som feber, utslett, forhøyede levertransaminaser, samt synsforstyrrelser</p> <p>^b Bivirkninger omfatter, men er ikke begrenset til: epistakse, hematokesi, tannkjøttblødning, hematuri og rektal, gastrisk, vaginal, konjunktival og intrakraniell blødning, blødning fra hemoroider, samt blødning etter prosedyrer.</p>		

Tabell 5 Bivirkninger med trametinib i kombinasjon med dabrafenib

Organklassesytem	Hyppighet (alle grader)	Bivirkninger
Infeksisøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt
	Vanlige	Urinveisinfeksjon
		Cellulitt
		Follikulitt
		Paronyki
	Pustuløst utslett	
Benigne, maligne og uspesifiserte tumorer (inkl. cyster og polypper)	Vanlige	Kutant plateepitelkarsinom ^a
		Papillom ^b
		Seborreisk keratose
	Mindre vanlige	Nytt primært melanom ^c
	Akrokordon (hudtagger)	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Nøytropeni
		Anemi
		Trombocytopeni
		Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet ^d
		Sarkoidose
	Sjeldne	Hemofagocytisk lymfocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
	Vanlige	Dehydrering
		Hyponatremi
		Hypofosfatemi
	Hyperglykemi	
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
		Svimmelhet
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn
		Svekket syn
		Uveitt
	Mindre vanlige	Korioretinopati
		Netthinneløsning
		Periorbitalt ødem

Hjertesykdommer	Vanlige	Redusert ejectivesjonsfraksjon
	Mindre vanlige	Bradykardi
	Ikke kjent	Myokarditt
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon
		Blødning ^e
	Vanlige	Hypotensjon
		Lymfødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Dyspné
	Mindre vanlige	Lungebetennelse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Abdominale smerter ^f
		Obstipasjon
		Diaré
		Kvalme
		Oppkast
	Vanlige	Munntørrhet
		Stomatitt
	Mindre vanlige	Pankreatitt
Kolitt		
Sjeldne	Gastrointestinal perforasjon	
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Tørr hud
		Pruritus
		Utslett
		Erytem ^g
	Vanlige	Akneiform dermatitt
		Aktinisk keratose
		Nattesvette
		Hyperkeratose
		Alopesi
		Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom
		Hudlesjoner
		Økt svetteproduksjon
		Pannikulitt
		Hudfissurer
	Fotosensitivitet	
Ikke kjent	Stevens-Johnsons syndrom	
	Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	
	Generalisert eksfoliativ dermatitt	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi
		Myalgi
		Smerter i ekstremitetene
		Muskelspasmer ^h
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Nyresvikt
		Nefritt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue
		Frysninger
		Asteni
		Perifert ødem
		Pyreksi
		Influensalignende sykdom
	Vanlige	Slimhinneinflammasjon
		Ansiktsødem
Undersøkelser	Svært vanlige	Forhøyet alaninaminotransferase
		Forhøyet aspartataminotransferase
	Vanlige	Forhøyet blodnivå av alkalinfosfatase
		Forhøyet gamma-glutamyltransferase
		Forhøyet blodnivå av kreatinfosfokinase
<p>^a Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC): plateepitelkarsinom, plateepitelkarsinom i huden, plateepitelkarsinom <i>in situ</i> (Bowens sykdom) og keratoakantom</p> <p>^b Papillom, hudpapillom</p> <p>^c Malignt melanom, metastatisk malignt melanom og melanom med overflatisk spredning stadium III</p> <p>^d Inkluderer overfølsomhet overfor legemidler</p> <p>^e Blødninger fra diverse steder, inkludert intrakraniell blødning og dødelig blødning</p> <p>^f Øvre og nedre abdominale smerter</p> <p>^g Erytem, generalisert erytem</p> <p>^h Muskelspasmer, muskelskjelett stivhet</p>		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nye maligniteter

Nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, kan forekomme når trametinib brukes i kombinasjon med dabrafenib. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib.

Blødning

Blødninger, inkludert større blødninger og dødelige blødninger, forekom hos pasienter som tok trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib. De fleste blødningene var lette. Dødelige intrakranielle blødninger forekom i den integrerte sikkerhetspopulasjonen hos < 1 % (8/1076) av pasientene som tok trametinib i kombinasjon med dabrafenib. Median tid til start av den første forekomsten av blødning for kombinasjonen av trametinib og dabrafenib var 94 dager i fase III-studiene av melanom og 75 dager i NSCLC-studien for pasienter som tidligere hadde fått kreftbehandling.

Risiko for blødning kan øke ved samtidig bruk av antiblodplatebehandling eller antikoagulasjonsbehandling. Dersom blødning forekommer, skal pasienter behandles som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

LVEF-reduksjon/Venstre ventrikkeldysfunksjon

Det er rapportert at trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib reduserer LVEF. I kliniske studier var gjennomsnittstiden til første innsettende venstre ventrikkeldysfunksjon, hjertesvikt og LVEF-reduksjon mellom 2 og 5 måneder. I den integrerte sikkerhetspopulasjonen for trametinib i kombinasjon med dabrafenib har LVEF-reduksjon blitt rapportert hos 6 % (65/1076) av pasientene, hvor de fleste tilfellene var asymptomatiske og reversible. Pasienter med lavere LVEF enn institusjonens nedre normalgrense ble ikke inkludert i kliniske studier med trametinib. Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som kan svekke venstre ventrikkelfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pyreksi

Pyreksi har blitt rapportert i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib, men forekomsten og alvorlighetsgraden økte med kombinasjonsbehandlingen. Vennligst se pkt. 4.4 og 4.8 i preparatomtalen til dabrafenib.

Leverbivirkninger

Leverbivirkninger har blitt rapportert i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib. Av alle rapporterte leverbivirkninger var forhøyet ALAT og ASAT de mest vanlige, og de fleste av disse var enten grad 1 eller 2. For trametinib som monoterapi forekom mer enn 90 % av disse leverbivirkningene innen de første 6 månedene av behandlingen. Leverbivirkninger ble påvist i kliniske studier med overvåkning hver fjerde uke. Det er anbefalt at pasienter som mottar behandling med trametinib som monoterapi eller i kombinasjon med dabrafenib får målt leverfunksjonen hver fjerde uke i 6 måneder. Overvåkning av leveren kan fortsette etterpå som klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Hypertensjon

Stigning i blodtrykket har blitt rapportert i forbindelse med trametinib som monoterapi og i kombinasjon med dabrafenib hos pasienter med eller uten eksisterende hypertensjon. Blodtrykket skal måles ved baseline og monitoreres i løpet av behandlingen, med kontroll av blodtrykk som en del av hensiktsmessig standardbehandling (se pkt. 4.4).

Interstitiell lungesykdom (ILD)/lungebetennelse

Pasienter under behandling med trametinib eller kombinasjon med dabrafenib kan utvikle ILD eller lungebetennelse. Trametinib bør holdes tilbake hos pasienter med mistenkt ILD eller lungebetennelse, inkludert pasienter under utredning for nye eller progressive pulmonære symptomer og funn, inkludert hoste, dyspné, hypoksi, pleural effusjon, eller infiltrat. Trametinib skal seponeres permanent hos pasienter med diagnostisert behandlingsrelatert ILD eller lungebetennelse (se pkt. 4.2 og 4.4).

Svekket syn

Lidelser som er forbundet med synsforstyrrelser, deriblant RPED og RVO, er observert ved bruk av trametinib. Symptomer som tåkesyn, redusert synsskarphet og andre synsforstyrrelser er rapportert i de kliniske studiene med trametinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Utslett

Utslett har blitt observert hos ca. 60 % av pasientene i monoterapistudien med trametinib, og hos ca. 24 % av pasientene i kombinasjonsstudiene med trametinib og dabrafenib i den integrerte sikkerhetspopulasjonen. De fleste av disse tilfellene var av grad 1 eller 2, og det var ikke nødvendig med behandlingsavbrudd eller dosereduksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Rabdomyolyse

Rabdomyolyse har blitt rapportert hos pasienter som bruker trametinib alene eller i kombinasjon med dabrafenib. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal føre til tilstrekkelig klinisk evaluering og behandling, som indisert (se pkt. 4.4).

Pankreatitt

Pankreatitt har blitt rapportert med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib.

Nyresvikt

Nyresvikt har blitt rapportert med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Vennligst se preparatomtalen til dabrafenib.

Spesielle populasjoner

Eldre

I fase III-studien med trametinib gitt til pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom (n=211), var 49 pasienter (23 %) ≥ 65 år og 9 pasienter (4 %) ≥ 75 år. Andelen av personer som opplevde bivirkninger (AR) og alvorlige bivirkninger (SAR) var tilsvarende hos personer < 65 år og hos personer ≥ 65 år. Pasienter ≥ 65 år var mer utsatt for bivirkninger som førte til permanent seponering av legemidlet, dosereduksjon og behandlingsavbrudd enn pasienter < 65 år.

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen med trametinib i kombinasjon med dabrafenib (n=1076), var 265 pasienter (25 %) ≥ 65 år og 62 pasienter (6 %) ≥ 75 år. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var lik for de som var < 65 år og de som var ≥ 65 år i alle studiene. Pasienter som var ≥ 65 år hadde større sannsynlighet for å oppleve alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til permanent seponering av legemidlet, dosereduksjon og doseavbrudd enn de som var < 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Trametinib i kombinasjon med dabrafenib hos pasienter med hjernemetastaser

Sikkerhet og effekt av trametinib og dabrafenib i kombinasjon ble undersøkt i en multikohort, åpen, fase II-studie hos pasienter med BRAF V600-mutert melanom med hjernemetastaser. Sikkerhetsprofilen hos disse pasientene synes å stemme overens med den integrerte sikkerhetsprofilen av kombinasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier av trametinib som monoterapi ble det rapportert ett tilfelle av utilsiktet overdosering; en enkeltdose på 4 mg. Ingen bivirkninger ble rapportert etter denne overdosen av trametinib. I kliniske studier av trametinib i kombinasjon med dabrafenib rapporterte 11 pasienter overdose med trametinib (4 mg); ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert. Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering. Dersom overdosering forekommer, bør pasienten få støttebehandling med nødvendig overvåkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, Mitogenaktivert proteinkinase (MEK)-hemmere, ATC-kode: L01E E01

Virkningsmekanisme

Trametinib er en reversibel, høyselektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK). Ved melanom og andre krefttyper blir denne signalveien ofte aktivert av muterte former av BRAF, som aktiverer MEK. Trametinib hemmer BRAFs aktivering av MEK og hemmer MEK-kinaseaktiviteten. Trametinib hemmer veksten av BRAF V600-muterte melanomcellelinjer og viser anti-tumoreffekt i dyremodeller for BRAF V600-muterte melanomer.

Kombinasjon med dabrafenib

Dabrafenib er en RAF-kinase hemmer. Onkogene mutasjoner i BRAF fører til en konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK signalveien. Trametinib og dabrafenib hemmer dermed to kinaser i denne signalveien, MEK og RAF, og denne kombinasjonen fører dermed til en samtidig hemming av signalveien. Kombinasjonen av trametinib og dabrafenib har vist anti-tumor aktivitet i BRAF V600-mutasjonspositive melanomcellelinjer *in vitro*, og forsinket utvikling av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutasjonspositive melanomxenografter.

Bestemmelse av BRAF-mutasjonsstatus

Før behandling med trametinib eller kombinasjonen med dabrafenib igangsettes, må BRAF V600-mutasjonspositiv tumorstatus være bekreftet med en validert test.

I kliniske studier ble sentral testing for BRAF V600-mutasjon utført på de nyeste tilgjengelige tumorprøvene. Primære tumorer eller tumorer fra metastasert område ble testet med en validert polymerase kjedereaksjon (PCR) analyse utviklet av Response Genetics Inc. Analysen var spesifikt designet for å differensiere mellom V600E- og V600K-mutasjoner. Bare pasienter med BRAF V600E- eller V600K-mutasjonspositive tumorer fikk delta i studien.

Alle pasientprøver ble deretter testet på nytt ved bruk av den CE-merkede og validerte bioMerieux (bMx) THxID BRAF-analysen. bMx THxID BRAF-analysen er en allel-spesifikk PCR som blir utført på DNA ekstrahert fra FFPE-tumorvev. Analysen ble designet for å påvise BRAF V600E- og V600K-mutasjoner med høy sensitivitet (ned til 5 % V600E- og V600K-sekvens mot en bakgrunn av villtype-sekvens, ved bruk av DNA ekstrahert fra FFPE-vev). Ikke-kliniske og kliniske studier med analyse av retrospektiv, bidireksjonal Sanger-sekvensering, har vist at testen også påviser den mindre vanlige BRAF V600D-mutasjonen og V600K-mutasjonen med lavere sensitivitet. På bakgrunn av prøvene fra de ikke-kliniske og kliniske studiene (n=876) som var mutasjonspositive i THxID BRAF-analysen og som deretter ble sekvensert ved bruk av referansemetoden, var analysens spesifisitet på 94 %.

Farmakodynamiske effekter

Trametinib undertrykker nivået av fosforylert ERK i BRAF-muterte melanomcellerlinjer og xenograft-modeller for melanom.

Hos pasienter med BRAF- og NRAS-mutasjonspositivt melanom, resulterte administrering av trametinib i doseavhengige endringer i tumorbiomarkører, deriblant hemming av fosforylert ERK, hemming av Ki67 (en markør for celleproliferasjon) og økning av p27 (en markør for apoptose). Gjennomsnittlige trametinibkonsentrasjoner observert etter gjentatt administrering av 2 mg én gang daglig overskrider den prekliniske målkonsentrasjon over doseringsintervallet gjennom 24 timer, og gir derved langvarig hemming av MEK-signalveien.

Klinisk effekt og sikkerhet

Inoperabelt eller metastaserende melanom

I de kliniske studiene ble bare pasienter med hudmelanomer studert. Effekten hos pasienter med melanomer i slimhinner eller øyne, er ikke vurdert.

- *Trametinib i kombinasjon med dabrafenib*

Ubehandlede pasienter

Effekten og sikkerheten av anbefalt trametinib dose (2 mg én gang daglig) i kombinasjon med dabrafenib (150 mg to ganger daglig) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon ble studert i to fase III-studier og en støttende fase I/II-studie.

MEK115306 (KOMBI-d):

MEK115306 var en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie som sammenlignet kombinasjonen av dabrafenib og trametinib med dabrafenib og placebo i førstelinjeterapi hos pasienter med inoperabel (stadium IIIC) eller metastaserende (stadium IV) BRAF V600E/K-mutasjonspositivt kutant melanom. Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), med total overlevelse (OS) som sekundært endepunkt. Forsøkspersonene var stratifisert etter laktatdehydrogenase (LDH) nivå (> øvre nivå av normal (ULN) versus \leq ULN) og BRAF-mutasjon (V600E versus V600K).

Totalt 423 pasienter ble randomisert 1:1 til enten kombinasjon (n=211) eller dabrafenib (n=212). De fleste forsøkspersonene var av europeisk avstamning (> 99 %) og menn (53 %), med en gjennomsnittsalder på 56 år (28 % var \geq 65 år). De fleste forsøkspersonene hadde stadium IV M1c sykdom (67 %). De fleste pasientene hadde LDH \leq ULN (65 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status på 0 (72 %) og visceral sykdom (73 %) ved baseline. De fleste pasientene hadde en BRAF V600E-mutasjon (85 %). Forsøkspersoner med hjernemetastaser ble ikke inkludert i studien.

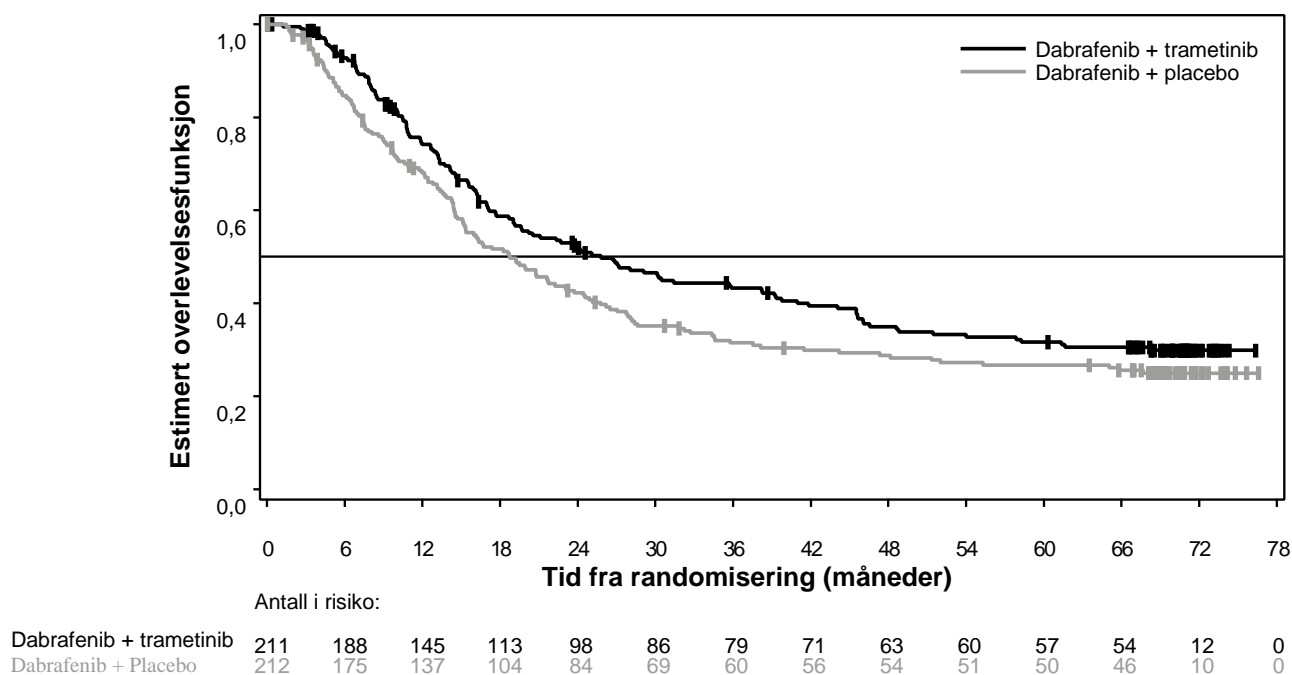
Median OS og estimert 1-års, 2-års, 3-års, 4-års og 5-års overlevelsesrater er presentert i tabell 6. I en OS-analyse ved år 5 var median OS for kombinasjonsarmen omtrent 7 måneder lenger enn for dabrafenib som monoterapi (25,8 måneder versus 18,7 måneder), hvor 5-års overlevelsesrate var på 32 % for kombinasjonsarmen versus 27 % for dabrafenib som monoterapi (tabell 6, figur 1). Kaplan-Meier kurven for OS synes å stabilisere seg fra år 3 til år 5 (se figur 1). For pasienter som hadde normalt nivå av laktatdehydrogenase ved baseline var 5-års total overlevelsesrate på 40 % (95 % KI: 31,2, 48,4) i kombinasjonsarmen versus 33 % (95 % KI: 25,0, 41,0) i armen som fikk dabrafenib som monoterapi. For pasienter med forhøyet nivå av laktatdehydrogenase ved baseline var 5-års total overlevelsesrate på 16 % (95 % KI: 8,4, 26,0) i kombinasjonsarmen versus 14 % (95 % KI: 6,8, 23,1) i armen som fikk dabrafenib som monoterapi.

Tabell 6 Resultater for total overlevelse for studie MEK115306 (COMBI-d)

	OS-analyse (data cut-off 12-jan-2015)		5-års OS-analyse (data cut-off: 10-des-2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib+ placebo (n=212)
Antall pasienter				
Død (hendelser), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
OS-estimer (måneder)				
Median (95 % KI)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Hasard ratio (95 % KI)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
p-verdi	0,011		NA	
Estimert total overlevelse, % (95 % KI)	Dabrafenib + trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)	
Ved 1 år	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
Ved 2 år	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
Ved 3 år	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
Ved 4 år	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
Ved 5 år	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	

NR = Ikke oppnådd, NA = Ikke relevant

Figur 1 Kaplan-Meier kurve for total overlevelse for studie MEK115306 (ITT-populasjon)



Forbedringer i det primære endepunktet PFS ble opprettholdt over en tidsperiode på 5 år i kombinasjonsarmen, sammenlignet med dabrafenib som monoterapi. Forbedringer ble også observert for total responsrate (ORR) og en lengre responsvarighet (DoR) ble observert i kombinasjonsarmen sammenlignet med dabrafenib som monoterapi (tabell 7).

Tabell 7 Effekresultater for studie MEK115306 (KOMBI-d)

Endepunkt	Primæranalyse (data cut-off: 26-aug-2013)		Oppdatert analyse (data cut-off: 12-jan-2015)		5-års analyse (data cut-off: 10-des-2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
PFS^a						
Sykdomsprogresjon eller død, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Median for PFS (måneder) (95 % KI)	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)
Hasard ratio (95 % KI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
p-verdi	0,035		< 0,001 ^f		NA	
Total responsrate^b % (95 % KI)	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)
Total responsrate differanse (95 % KI)	15 ^e (5,9, 24,5)		15 ^e (6,0, 24,5)		NA	
p-verdi	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Responsvarighet^c (måneder)						
Median (95 % KI)	9,2 ^d (7,4, IO)	10,2 ^d (7,5, IO)	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 – Progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdert) b – Total responsrate = Komplette respons + Delvis respons c – Responsvarighet d – Ved rapporteringstidspunktet var de fleste (≥ 59 %) utprøvervurderte responser fortsatt pågående e – Total responsratedifferanse kalkulert basert på total responsrate resultat ikke avrundet f – Oppdatert analyse var ikke forhåndsplanlagt og p-verdien ble ikke justert for gjentatt testing IO = Ikke oppnådd NA = Ikke relevant						

MEK116513 (KOMBI-v):

MEK116513 var en toarmet, randomisert åpen fase III-studie som sammenlignet kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib og vemurafenib som monoterapi i BRAF V600-mutasjonspositivt inoperabelt eller metastaserende melanom. Det primære endepunktet i studien var OS med et sekundært endepunkt som var PFS. Forsøkspersoner ble stratifisert på laktatdehydrogenase (LDH) nivå (> øvre grense for normalverdier (ULN) versus ≤ ULN) og BRAF-mutasjon (V600E versus V600K).

Totalt 704 pasienter ble randomisert 1:1 til enten kombinasjon eller vemurafenib. De fleste forsøkspersonene var av europeisk avstamning (> 96 %) og menn (55 %), med en gjennomsnittsalder på 55 år (24 % var ≥ 65 år). De aller fleste forsøkspersonene hadde stadium IV M1c sykdom (totalt 61 %). De fleste forsøkspersonene hadde LDH ≤ ULN (67 %), ECOG status på 0 (70 %) og visceral sykdom (78 %) ved baseline. Totalt sett, hadde 54 % av forsøkspersonene < 3 sykdomsområder ved baseline. De fleste forsøkspersonene hadde et BRAF V600E-mutasjonspositivt melanom (89 %). Forsøkspersoner med hjernemetastaser ble ikke inkludert i studien.

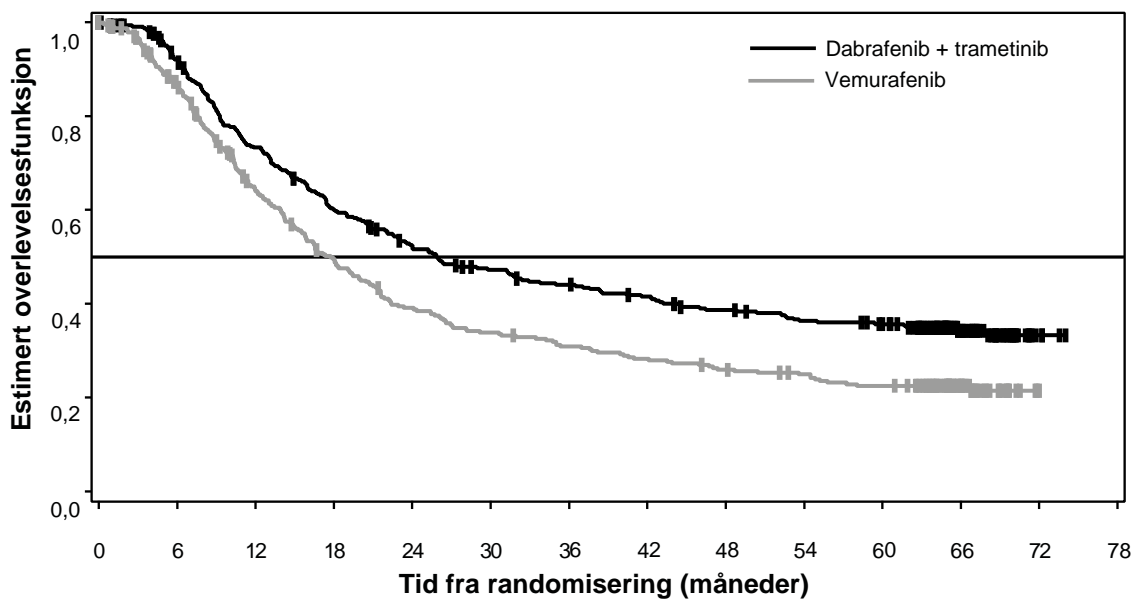
Median OS og estimert 1-års, 2-års, 3-års, 4-års og 5-års overlevelsesrater er presentert i tabell 8. I en OS-analyse ved år 5 var median OS for kombinasjonsarmen omtrent 8 måneder lenger enn for vemurafenib som monoterapi (26,0 måneder versus 17,8 måneder), hvor 5-års overlevelsesrate var på 36 % for kombinasjonsarmen versus 23 % for vemurafenib som monoterapi (tabell 8, figur 2). Kaplan-Meier kurven for OS synes å stabilisere seg fra år 3 til år 5 (se figur 2). For pasienter som hadde normalt nivå av laktatdehydrogenase ved baseline var 5-års total overlevelsesrate på 46 % (95 % KI: 38,8, 52,0) i kombinasjonsarmen versus 28 % (95 % KI: 22,5, 34,6) i armen som fikk vemurafenib som monoterapi. For pasienter med forhøyet nivå av laktatdehydrogenase ved baseline var 5-års total overlevelsesrate på 16 % (95 % KI: 9,3, 23,3) i kombinasjonsarmen versus 10 % (95 % KI: 5,1, 17,4) i armen som fikk dabrafenib som monoterapi.

Tabell 8 Resultater for total overlevelse for studie MEK116513 (COMBI-v)

	OS-analyse data cut-off: 13-mar-2015)		5-års OS-analyse (data cut-off: 08-okt-2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Antall pasienter				
Død (hendelser), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
OS-estimer (måneder)				
Median (95 % KI)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Justert hasard ratio (95 % KI)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
p-verdi	< 0,001		NA	
Estimert total overlevelse, % (95 % KI)	Dabrafenib + trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Ved 1 år	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Ved 2 år	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
Ved 3 år	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
Ved 4 år	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
Ved 5 år	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	

NR = Ikke oppnådd, NA = Ikke relevant

Figur 2 Kaplan-Meier kurver oppdatert OS-analyse for studie MEK116513



Antall i risiko:

Dabrafenib + trametinib	352	311	246	201	171	151	140	130	118	109	104	49	4	0
Vemurafenib	352	287	201	154	120	104	94	86	78	72	65	30	1	0

Forbedringer i det sekundære endepunktet PFS ble opprettholdt over en tidsperiode på 5 år i kombinasjonsarmen, sammenlignet med vemurafenib som monoterapi. Forbedringer ble også observert for ORR og en lengre DoR ble observert i kombinasjonsarmen sammenlignet med vemurafenib som monoterapi (tabell 9).

Tabell 9 Effekresultater for studie MEK116513 (KOMBI-v)

Endepunkt	Primæranalyse (data cut-off: 17-apr-2014)		5-års analyse (data cut-off: 08-okt-2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progressiv sykdom eller død, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Hasard ratio (95 % KI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
p-verdi	< 0,001		NA	
Total responsrate^b % (95 % KI)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
Total responsrate differanse (95 % KI)	13 (5,7, 20,2)		NA	
p-verdi	0,0005		NA	
Responsvarighet^c (måneder) Median (95 % KI)	13,8 ^d (11,0, IO)	7,5 ^d (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)
a – Progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdert) b – Total responsrate = Komplette respons + Delvis respons c – Responsvarighet d – Ved rapporteringstidspunktet var de fleste (59 % av dabrafenib + trametinib og 42 % av vemurafenib) utprøvervurderte responser fortsatt pågående NR = Ikke oppnådd NA = Ikke relevant				

Tidligere BRAF-hemmer terapi

Det er begrenset med data hos pasienter som tar trametinib i kombinasjon med dabrafenib som har progrediert på en tidligere BRAF-hemmer.

Del B av studien BRF113220 inkluderte en kohort på 26 pasienter som viste progresjon med en BRAF-hemmer. Kombinasjonen av 2 mg trametinib én gang daglig og 150 mg dabrafenib to ganger daglig viste en begrenset klinisk aktivitet hos pasienter som progredierte på en BRAF-hemmer (se pkt. 4.4). Den utprøvervurderte bekreftede responsraten var 15 % (95 % KI: 4,4, 34,9) og median PFS var 3,6 måneder (95 % KI: 1,9, 5,2). Lignende resultater ble sett hos 45 pasienter som gikk over fra dabrafenib som monoterapi til kombinasjonen av 2 mg trametinib én gang daglig og 150 mg dabrafenib to ganger daglig i del C av denne studien. Hos disse pasientene ble en responsrate 13 % (95 % KI: 5,0, 27,0) bekreftet observert med en median PFS på 3,6 måneder (95 % KI: 2, 4).

Pasienter med hjernemetastaser

Effekt og sikkerhet av trametinib i kombinasjon med dabrafenib hos pasienter med BRAF-mutasjonspositivt melanom som har metastasert til hjernen ble undersøkt i en ikke-randomisert, åpen, multisenter, fase II-studie (COMBI-MB-studien). Totalt 125 pasienter ble inkludert i fire kohorter:

- Kohort A: Pasienter med BRAFV600E-mutert melanom med asymptomatiske hjernemetastaser, uten tidligere lokalbehandling rettet mot hjernen og ECOG-status på 0 eller 1.
- Kohort B: Pasienter med BRAFV600E-mutert melanom med asymptomatiske hjernemetastaser, med tidligere lokalbehandling rettet mot hjernen og ECOG-status på 0 eller 1.
- Kohort C: Pasienter med BRAFV600D/K/R-mutert melanom med asymptomatiske hjernemetastaser, med eller uten tidligere lokalbehandling rettet mot hjernen og ECOG-status på 0 eller 1.
- Kohort D: Pasienter med BRAFV600D/E/K/R-mutert melanom med asymptomatiske hjernemetastaser, med eller uten tidligere lokalbehandling rettet mot hjernen og ECOG-status på 0 eller 1 eller 2.

Det primære endepunktet i studien var intrakraniell respons i kohort A, definert som prosentandelen av pasienter med bekreftet intrakraniell respons evaluert av utprøver ved bruk av modifisert «Response Evaluation Criteria In Solid Tumors» (RECIST) versjon 1.1. Intrakraniell respons evaluert av utprøver i kohort B, C og D var sekundære endepunkter i studien. Resultatene i kohort B, C og D bør tolkes med forsiktighet grunnet det lave pasientantallet som gjenspeiles i vide 95 % konfidensintervaller. Effekteresultatene er oppsummert i tabell 10.

Tabell 10 Utprøverbvurderte effektdata i COMBI-MB-studien

Endepunkter/ vurdering	Alle behandlede pasientpopulasjoner			
	Kohort A n=76	Kohort B n=16	Kohort C n=16	Kohort D n=17
Intrakraniell responsrate, % (95 % KI)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	59 % (32,9, 81,6)
Varighet av intrakraniell respons, median, måneder (95 % KI)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Total responsrate, % (95 % KI)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	65 % (38,3, 85,8)
Progresjonsfri overlevelse, median, måneder (95 % KI)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Total overlevelse, median, måneder (95 % KI)				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, IO)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)
KI = Konfidensintervall IO = Ikke oppnådd				

- Trametinib som monoterapi

Pasienter som ikke hadde fått behandling tidligere

Effekt og sikkerhet av trametinib hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende BRAF-mutert melanom (V600E og V600K) ble evaluert i en randomisert, åpen fase III-studie (MEK114267 [METRIC]). Måling av pasientenes BRAF V600-mutasjonsstatus var påkrevd.

Pasientene (n=322) som ikke hadde fått behandling tidligere, eller som hadde fått en kjemoterapi-behandling i forbindelse med metastasering [ITT-populasjon (Intent to treat)] ble randomisert 2:1 til 2 mg trametinib én gang daglig eller kjemoterapi (dakarbazin 1000 mg/m² hver 3. uke, eller paklitaksel 175 mg/m² hver 3. uke). Alle pasienter fikk behandling inntil sykdomsprogresjon, død eller frafall.

Det primære endepunktet for studien var å evaluere effekten av trametinib sammenlignet med kjemoterapi, med hensyn til PFS hos primæreffekt-populasjonen som var pasienter med fremskreden/metastaserende BRAF V600E/K-mutasjonspositivt melanom, uten en sykdomshistorie med hjernemetastaser (n=273). De sekundære endepunktene var progresjonsfri overlevelse i ITT-populasjonen og OS, ORR og DoR i primæreffekt-populasjonen og ITT-populasjonen. Pasientene i kjemoterapi-armen kunne bytte til trametinib-armen (crossover) etter uavhengig bekreftelse av progresjon. Av pasientene med bekreftet sykdomsprogresjon i kjemoterapi-armen, byttet totalt 51 (47 %) til trametinib.

Karakteristika ved baseline ble balansert mellom behandlingsgruppene i primæreffekt-populasjonen og ITT-populasjonen. I ITT-populasjonen var 54 % av pasientene menn, og alle var av europeisk avstamning. Median alder var 54 år (22 % var ≥ 65 år). Alle pasientene hadde en ECOG score på 0 eller 1, og 3 % hadde en sykdomshistorie med hjernemetastaser. De fleste pasienter (87 %) i ITT-populasjonen hadde BRAF V600E-mutasjon, og 12 % av pasientene hadde BRAF V600K-mutasjon. De fleste pasientene (66 %) hadde ikke tidligere fått kjemoterapi mot fremskreden eller metastaserende sykdom.

Effektresultatene for primæreffekt-populasjonen var i samsvar med resultatene for ITT-populasjonen, og derfor er effektdata bare for ITT-populasjonen oppgitt i tabell 11. Kaplan-Meier-kurver for utprøvervurdert OS (post-hoc-analyse 20. mai 2013) er oppgitt i figur 3.

Tabell 11 Utprøvervurderte effektresultater (ITT-populasjon)

Endepunkt	Trametinib (n=214)	Kjemoterapi^a (n=108)
Progresjonsfri overlevelse		
Median for PFS (måneder) (95 % KI)	4,8 (4,3, 4,9)	1,5 (1,4, 2,7)
(Hasard ratio) (95 % KI) p-verdi	0,45 (0,33, 0,63) < 0,0001	
Total responsrate (%)	22	8
ITT = Intent to Treat; PFS = progresjonsfri overlevelse; KI = konfidensintervall.		
^a Gruppen på kjemoterapi omfattet pasienter på dakarbazin (DTIC) 1000 mg/m ² hver 3. uke, eller paklitaksel 175 mg/m ² hver 3. uke.		

PFS-resultatene var konsistent i undergruppen av pasienter med V600K-mutasjonspositivt melanom (HR=0,50; [95 % KI: 0,18, 1,35], p=0,0788).

Det ble utført ytterligere en analyse av OS, basert på data cut-off 20. mai 2013, se tabell 12.

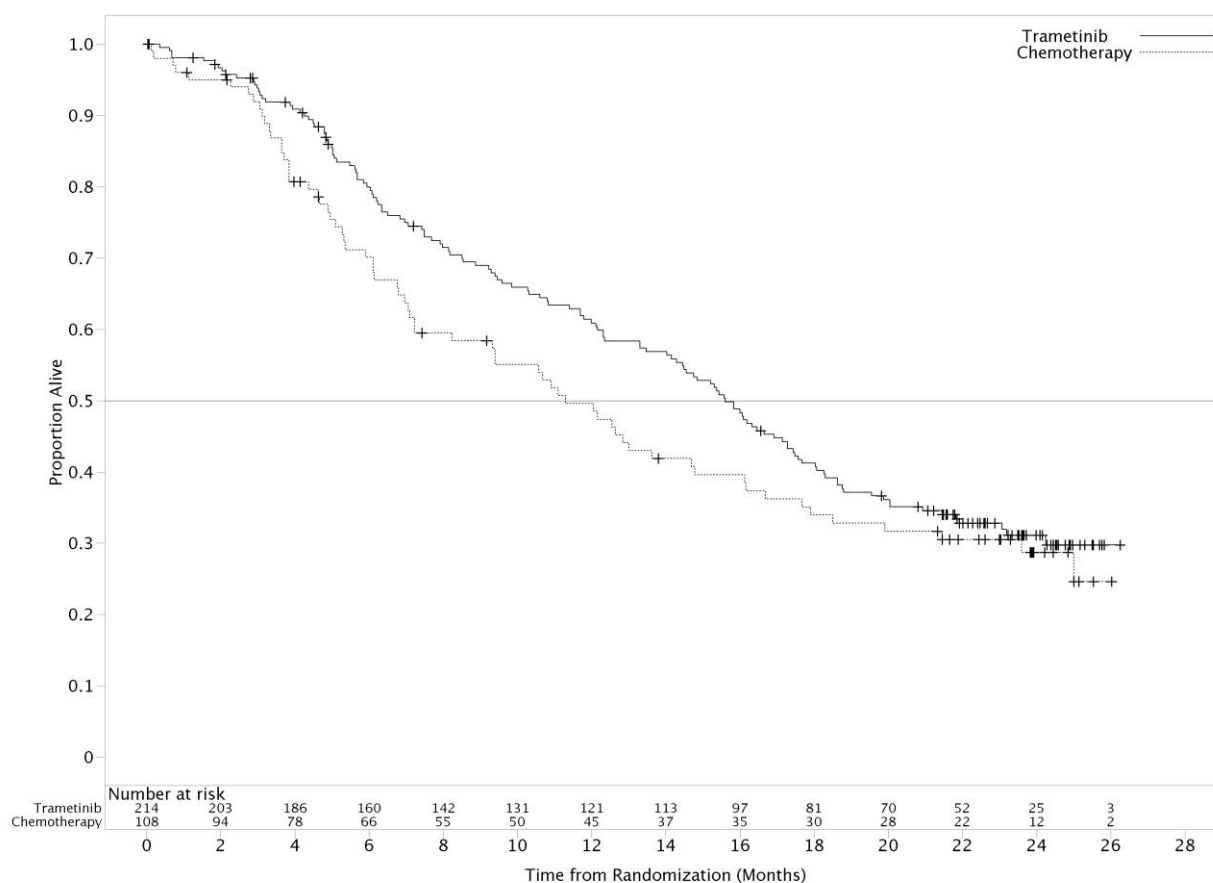
I oktober 2011 hadde 47 % av personene byttet behandling (crossover), og i mai 2013 hadde 65 % av personene byttet behandling.

Tabell 12 Overlevelsesdata fra primæranalyser og post-hoc-analyser

Datoer for cut-off	Behandling	Antall dødsfall (%)	Median måneder OS (95 % KI)	(Hasard ratio) (95 % KI)	Prosentvis overlevelse ved 12 måneder (95 % KI)
26. oktober 2011	Kjemoterapi (n=108)	29 (27)	IO	0,54 (0,32, 0,92)	IO
	Trametinib (n=214)	35 (16)	IO		IO
20. mai 2013	Kjemoterapi (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2, 14,8)	0,78 (0,57, 1,06)	50 (39, 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0, 17,4)		61 (54, 67)

IO=ikke oppnådd

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (OS – ad hoc-analyse 20. mai 2013)



Proportion Alive – Andel i live

Number at risk – Antall i risiko

Randomized Treatment Arm – Randomisert behandlingsarm

Time from Randomization (Months) – Tid fra randomisering (måneder)

Tidligere behandling med BRAF-hemmer

I en fase II-studie med én arm, designet for å evaluere objektiv responsrate, sikkerhet og farmakokinetikk etter administrering av 2 mg trametinib én gang daglig til pasienter med BRAF V600E-, V600K- eller V600D-mutasjonspositivt, metastaserende melanom (MEK113583), ble to separate kohorter utført. Kohort A: pasienter som tidligere hadde fått behandling med en BRAF-hemmer, med eller uten annen tidligere behandling. Kohort B: pasienter som hadde fått minst 1 tidligere behandling med kjemoterapi eller immunterapi, uten tidligere behandling med en BRAF-hemmer.

I kohort A i denne studien kunne man ikke påvise klinisk virkning av trametinib hos pasienter som hadde progrediert under tidligere behandling med BRAF-hemmer.

Adjuvant behandling av stadium III melanom

BRF115532 (COMBI-AD)

Effekten og sikkerheten av trametinib i kombinasjon med dabrafenib ble studert i en fase III, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos pasienter med stadium III (stadium IIIA [lymfeknutemetastase > 1 mm], IIIB eller IIIC) kutant melanom med en BRAF V600 E/K-mutasjon, etter fullstendig reseksjon.

Pasientene ble randomisert 1:1 for å motta enten kombinasjonsbehandling (dabrafenib 150 mg to ganger daglig og trametinib 2 mg én gang daglig) eller to placeboer i en periode på 12 måneder. Inklusjon krevde fullstendig reseksjon av melanom med fullstendig lymfadenektomi innen 12 uker i forkant av randomisering. Enhver tidligere systemisk kreftbehandling, inkludert strålebehandling, var ikke tillatt. Pasienter med tidligere maligniteter, dersom sykdomsfri i minst 5 år, var egnede og kunne inkluderes. Pasienter med maligniteter med bekreftet aktive RAS-mutasjoner ble ikke inkludert. Pasienter ble stratifisert etter BRAF-mutasjonstatus (V600E versus V600K) og sykdomsstadium før operasjon ved hjelp av American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7. edition Melanoma Staging System (med stadium III undergrupper, som indikerer ulike nivåer av lymfeknuteinvolvering, primær tumorstørrelse og sår dannelse). Det primære endepunktet var utprøvervurdert tilbakefallsfri overlevelse (RFS), definert som tiden fra randomisering til tilbakefall av sykdom eller død uavhengig av årsak. Radiologisk tumor vurdering ble utført hver 3 måned i de første to årene og deretter hver 6. måned inntil første tilbakefall ble observert. Sekundære endepunkt inkluderte total overlevelse (OS, sekundært nøkkelpunkt), fravær av tilbakefall (freedom from relapse (FFR)) og fjernmetastasefri overlevelse (distant metastasis free survival (DMFS)).

Totalt 870 pasienter ble randomisert til kombinasjonsbehandling- (n=438) og placeboarmene (n=432). De fleste pasientene var av europeisk avstamning (99 %) og menn (55 %), med en median alder på 51 år (18 % var \geq 65 år). Studien inkluderte pasienter med alle undergrupper av sykdomsstadium III før reseksjon; 18 % av disse pasientene hadde involvering av lymfeknuter som kun var identifiserbare ved mikroskop og ingen tidligere tumorsår dannelse. Majoriteten av pasientene hadde en BRAF V600E-mutasjon (91 %). Ved tidspunkt for primæranalysen var median varighet av oppfølging (tid fra randomisering til siste kontakt eller død) 2,83 år i kombinasjonsarmen med dabrafenib og trametinib og 2,75 år i placeboarmen.

Resultater for den primære analysen av RFS er presentert i tabell 13. Studien viser en statistisk signifikant forskjell for det primære endepunktet RFS mellom behandlingsarmene, med en median RFS på 16,6 måneder for placeboarmen og ennå ikke nådd for kombinasjonsarmen (HR: 0,47; 95 % konfidensintervall: (0,39, 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Den observerte fordelingen i RFS ble demonstrert konsistent gjennom undergrupper av pasienter inkludert alder, kjønn og rase. Resultatene var også konsistente gjennom stratifiseringsfaktorer for sykdomsstadium og BRAF V600-mutasjonstype.

Tabell 13 Utprøvervurderte RFS-resultater for studie BRF115532 (COMBI-AD primæranalyse)

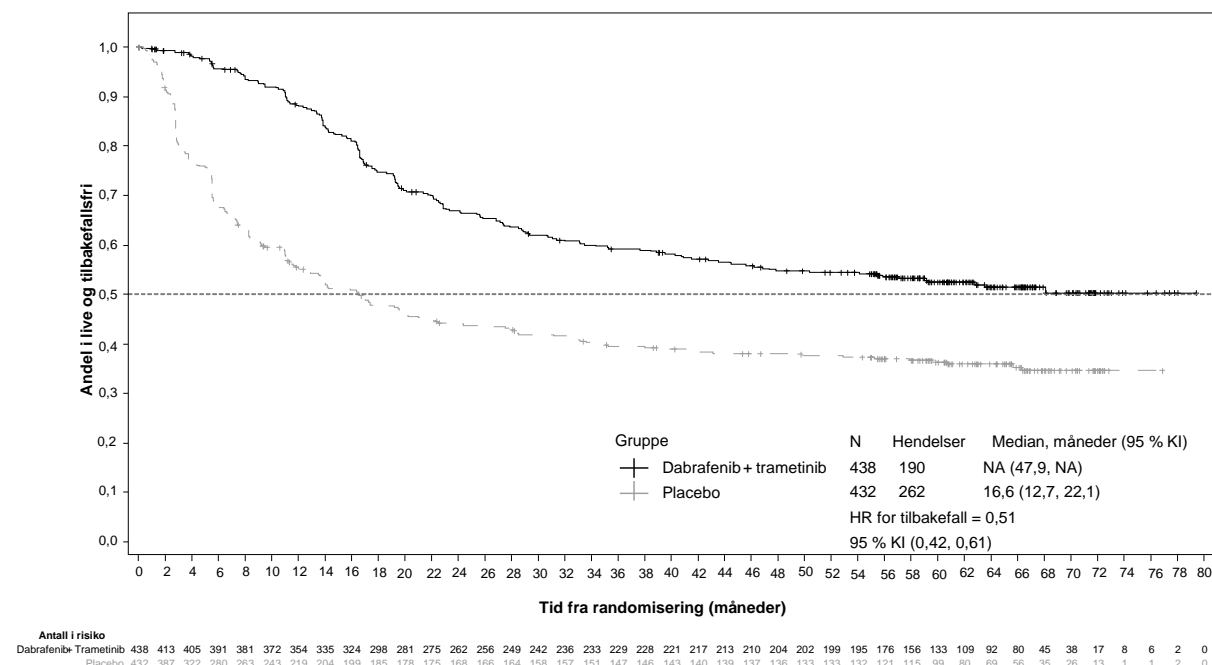
RFS parametre	Dabrafenib + Trametinib n=438	Placebo n=432
Antall hendelser, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Tilbakefall	163 (37 %)	247 (57 %)
Tilbakefall med fjernmetastase	103 (24 %)	133 (31 %)
Død	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Median (måneder)	IE	16,6
(95 % KI)	(44,5, IE)	(12,7, 22,1)
Hasard ratio ^[1]		0,47
(95 % KI)		(0,39, 0,58)
p-verdi ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
1-års rate (95 % KI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
2-års rate (95 % KI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
3-års rate (95 % KI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

^[1] Hasard ratio er beregnet med den stratifiserte Pike modellen.

^[2] p-verdi er beregnet med den tosidige stratifiserte log-rank testen (stratifiseringsfaktorer var sykdomsstadium – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – og BRAF V600 mutasjonstype – V600E vs. V600K)
IE = Ikke estimerbart

Basert på oppdatert data med 29 måneder ekstra oppfølging, sammenlignet med primæranalysen (minimum oppfølging på 59 måneder), ble fordelene i RFS opprettholdt med en estimert HR på 0,51 (95 % KI: 0,42, 0,61) (figur 4). 5-års RFS-raten var 52 % (95 % KI: 48, 58) i kombinasjonsarmen sammenlignet med 36 % (95 % KI: 32, 41) i placeboarmen.

Figur 4 Kaplan-Meier-RFS-kurver for studie BRF115532 (ITT populasjon, oppdaterte resultater)



Basert på 153 hendelser (60 [14 %] i kombinasjonsarmen og 93 [22 %] i placeboarmen) tilsvarende en 26 % informasjonsfraksjon av den totale målsettingen på 597 OS hendelser, var den estimerte hasard ratio for OS 0,57 (95 % KI: 0,42, 0,79; p = 0,0006). Disse resultatene nådde ikke den forhåndsspesifiserte grensen for å oppnå statistisk signifikans ved den første OS interimanalysen (HR = 0,50; p = 0,00019). Overlevelsesestimater etter 1 og 2 år fra randomisering var henholdsvis 97 % og 91 % i kombinasjonsarmen og 94 % og 83 % i placeboarmen.

Ikke-småcellet lungekreft

Studien BRF113928

Effekt og sikkerhet av trametinib i kombinasjon med dabrafenib ble undersøkt i en fase II, tre-kohort, multisenter, ikke-randomisert og åpen studie hvor pasienter med stadium IV BRAF V600E-mutert NSCLC ble inkludert. Det primære endepunktet var ORR ble målt ved å bruke RECIST 1.1 vurdert av utprøver. Sekundære endepunkt inkluderte DoR, PFS, OS, sikkerhet og populasjonsfarmakokinetikk. ORR, DoR og PFS ble også vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC) som en sensitivitetsanalyse.

Kohortene ble inkludert sekvensielt:

- Kohort A: Monoterapi (dabrafenib 150 mg to ganger daglig), 84 pasienter inkludert. 78 pasienter hadde tidligere fått systemisk behandling for deres metastatiske sykdom.
- Kohort B: Kombinasjonsbehandling (dabrafenib 150 mg to ganger daglig og trametinib 2 mg en gang daglig), 59 pasienter inkludert. 57 pasienter hadde tidligere gjennomgått 1-3 linjer med systemisk behandling tidligere for metastatisk sykdom. 2 pasienter hadde ikke tidligere fått systemisk behandling og ble inkludert i analysen for pasienter inkludert i kohort C.
- Kohort C: Kombinasjonsbehandling (dabrafenib 150 mg to ganger daglig og trametinib 2 mg en gang daglig), 34 pasienter. Alle pasientene fikk studielegemiddel som førstelinjebehandling for metastatisk sykdom.

Blant de totalt 93 pasientene som ble inkludert i kombinasjonsbehandlingskohortene B og C var de fleste pasientene av europeisk avstamning (> 90 %), fordelingen menn versus kvinner var jevn (54 % versus 46 %), med en median alder på 64 år eller høyere hos pasienter i andrelinje og 68 år hos førstelinjepasientene. De fleste pasientene (94 %) inkludert i kombinasjonsbehandlingskohortene hadde en ECOG status på 0 eller 1. Totalt 26 (28 %) hadde aldri røkt. Majoriteten av pasientene hadde ikke plateepitelhistologi. I populasjonen som var behandlet tidligere hadde 38 pasienter (67 %) en linje av systemisk kreftbehandling for metastatisk sykdom.

Ved tidspunkt for primæranalysen var det primære endepunktet utprøverburdert ORR i førstelinjepopulasjonen 61,1 % (95 % KI, 43,5 %, 76,9 %) og i populasjonen som tidligere hadde fått behandling var den 66,7 % (95 % KI, 52,9 %, 78,6 %). Disse møtte statistisk signifikans til å forkaste nullhypotesen om at ORR for dabrafenib i kombinasjon med trametinib for denne NSCLC-populasjonen var mindre enn eller lik 30 %. Resultatene for ORR vurdert av IRC sammenfalt med utprøvers vurdering. De endelige effektanalysene som ble utført 5 år etter at siste pasient i studien ble gitt første dose er presentert i tabell 14.

Tabell 14 Sammenheng av effekt i kombinasjonsbehandlingskohortene basert på radiologisk vurdering gjennomført både av utprøver og uavhengig

Endepunkt	Analyse	Kombinasjon 1. linje n=36 ¹	Kombinasjon 2. linje Pluss n=57 ¹
Total bekreftet respons n (%) (95 % KI)	Av utprøver Av IRC	23 (63,9 %) (46,2, 79,2) 23 (63,9 %) (46,2, 79,2)	39 (68,4 %) (54,8, 80,1) 36 (63,2 %) (49,3, 75,6)
Median DoR Måneder (95 % KI)	Av utprøver Av IRC	10,2 (8,3, 15,2) 15,2 (7,8, 23,5)	9,8 (6,9, 18,3) 12,6 (5,8, 26,2)
Median PFS Måneder (95 % KI)	Av utprøver Av IRC	10,8 (7,0, 14,5) 14,6 (7,0, 22,1)	10,2 (6,9, 16,7) 8,6 (5,2, 16,8)
Median OS Måneder (95 % KI)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)
¹ Data cut-off: 7. januar 2021			

Andre studier - analyse av håndtering av pyreksi

Studie CPDR001F2301 (COMBI-i) og studie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pyreksi er observert hos pasienter behandlet med dabrafenib og trametinib som kombinasjonsbehandling. De initiale registreringsstudiene for kombinasjonsbehandling ved inoperabelt eller metastaserende melanom (COMBI-d og COMBI-v, totalt N = 559) og ved adjuvant melanombehandling (COMBI-AD, N = 435), anbefalte å kun avbryte behandlingen med dabrafenib ved pyreksi (feber $\geq 38,5$ °C). I to etterfølgende studier på inoperabelt eller metastaserende melanom (COMBI-i kontrollarm, N = 264) og på adjuvant melanombehandling (COMBI-Aplus, N = 552), anbefaltes det å avbryte begge legemidlene når temperaturen til pasienten er ≥ 38 °C (COMBI-Aplus), eller ved første symptom på pyreksi (COMBI-i, COMBI-Aplus for tilbakevendende pyreksi). I COMBI-i og COMBI-Aplus var det lavere forekomst av pyreksi grad 3/4, komplisert pyreksi, sykehusinnleggelse som følge av alvorlige pyreksirelaterte hendelser av spesiell interesse (AESI), varighet av pyreksirelaterte AESI og permanent seponering av begge legemidler som følge av pyreksirelaterte AESI (sistnevnte gjelder kun i forbindelse med adjuvant behandling), sammenlignet med COMBI-d, COMBI-v og COMBI-AD. COMBI-Aplus-studien oppnådde det primære endepunktet med en sammensatt rate på 8,0 % (95 % KI: 5,9, 10,6) for pyreksi grad 3/4, sykehusinnleggelse som følge av pyreksi eller permanent seponering av behandling som følge av pyreksi, sammenlignet med 20,0 % (95 % KI: 16,3, 24,1) for historisk kontroll (COMBI-AD).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med trametinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med melanom og maligne tumorer (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Trametinib blir absorbert peroralt med en mediantid til maksimal konsentrasjon på 1,5 timer etter administrering. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for en enkeltdose på en 2 mg tablett, er 72 % i forhold til en intravenøs (i.v.) mikrodose. Økningen i eksponering (C_{max} og AUC) var doseproporsjonal ved gjentatt dosering. Etter administrering av 2 mg én gang daglig, var geometrisk gjennomsnitt ved steady-state av C_{max} , AUC_(0- τ) og konsentrasjon før dosering henholdsvis 22,2 ng/ml, 370 ng*t/ml og 12,1 ng/ml, med et lavt topp/bunn-forhold (1,8). Variasjonen fra pasient til pasient ved steady-state var lav (< 28 %).

Trametinib akkumuleres ved gjentatt daglig dosering med et gjennomsnittlig akkumuleringsforhold på 6,0 ved en dose på 2 mg én gang daglig. Steady state ble oppnådd på dag 15.

Administrering av en enkeltdose trametinib sammen med et fettrikt, kaloririkt måltid, resulterte i 70 % og 10 % reduksjon av henholdsvis C_{max} og AUC, sammenlignet med fastende tilstand (se pkt. 4.2 og 4.5).

Distribusjon

Bindingen av trametinib til humane plasmaproteiner er 97,4 %. Trametinib har et distribusjonsvolum på omtrent 1200 liter, fastsatt etter administrering av en intravenøs mikrodose på 5 mikrog.

Biotransformasjon

In vitro- og *in vivo*-studier viste at trametinib hovedsakelig metaboliseres via deacetylering (alene) eller i kombinasjon med mono-oksygenering. Den deacetylte metabolitten ble videre metabolisert ved glukuronidering. CYP3A4-oksidering er ansett som en mindre viktig metaboliseringsmekanisme. Deacetyleringen blir mediert av karboksylesterasene 1b, 1c og 2, med mulige bidrag fra andre hydrolytiske enzymer.

Etter enkeltdose og gjentatte doser av trametinib, er trametinib den viktigste sirkulerende forbindelsen i plasma.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig terminal halveringstid er 127 timer (5,3 døgn) etter administrering av en enkeltdose. Intravenøs clearance av trametinib i plasma er 3,21 liter/t.

Etter administrering av en peroral enkeltdose av radiomerket trametinib i form av en oppløsning, var total dosegjenvinning lav etter en 10-dagers oppsamlingsperiode (< 50 %). Det skyldes den lange eliminasjonshalveringstiden. Legemiddelrelatert stoff ble skilt ut hovedsakelig i feces (> 80 % av gjenfunnet radioaktivitet) og i mindre grad i urin (≤ 19 %). Mindre enn 0,1 % av den utskilte dosen ble gjenfunnet i urin som opprinnelig forbindelse.

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser og data fra en klinisk farmakologistudie hos pasienter med normal leverfunksjon eller lett, moderat eller alvorlig forhøyet bilirubin- og/eller ASAT-nivå (basert på National Cancer Institute [NCI]-klassifisering) tyder på at leverfunksjon ikke har en signifikant påvirkning på clearance av trametinib etter oral administrering.

Nedsatt nyrefunksjon

På bakgrunn av trametinibs lave grad av renal utskillelse, er det usannsynlig at nedsatt nyrefunksjon har noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til trametinib. Ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble farmakokinetikken til trametinib kartlagt hos 223 pasienter som deltok i kliniske studier av trametinib og som hadde lett nedsatt nyrefunksjon, og hos 35 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Lett og moderat nedsatt nyrefunksjon hadde ingen effekt på trametinibeksponeringen (< 6 % for hver gruppe). Det finnes ingen tilgjengelige data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre

På bakgrunn av den farmakokinetiske populasjonsanalysen (alder 19 til 92 år), hadde alder ingen relevant klinisk effekt på farmakokinetikken til trametinib. Sikkerhetsdata for pasienter ≥ 75 år er begrenset (se pkt. 4.8).

Etnisitet

Det finnes ikke tilstrekkelige data til å evaluere den potensielle effekten av etnisitet på farmakokinetikken til trametinib, siden klinisk erfaring er begrenset til pasienter av europeisk avstamning.

Pediatrik populasjon

Det er ikke utført studier for å undersøke farmakokinetikken til trametinib hos pediatriske pasienter.

Kroppsvekt og kjønn

På bakgrunn av en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det funnet at kjønn og kroppsvekt påvirker clearance av trametinib etter peroral administrering. Selv om lette, kvinnelige pasienter kan forventes å ha høyere eksponering enn tyngre, mannlige pasienter, er det usannsynlig at disse forskjellene er klinisk relevante, og ingen dosejustering er nødvendig.

Legemiddelinteraksjoner

Effekten av trametinib på legemiddelmetaboliserende enzymer og transportproteiner: *In vitro*- og *in vivo*-data tyder på at trametinib sannsynligvis ikke påvirker farmakokinetikken til andre legemidler. På bakgrunn av *in vitro*-studier er trametinib ikke en hemmer av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 og CYP3A4. Det ble funnet at trametinib er en *in vitro* hemmer av CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, en induktor av CYP3A4 og en hemmer av transportproteinene OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp og BCRP. På bakgrunn av den lave dosen og lave kliniske, systemiske eksponering i forhold til verdiene for *in vitro* hemming eller induksjon, anses imidlertid ikke trametinib som en *in vivo* hemmer eller induktor av disse enzymene eller transportproteinene, selv om forbigående hemming av BCRP-substrater i tarmen kan forekomme (se pkt. 4.5).

Effekten av andre legemidler på trametinib: *In vivo*- og *in vitro*-data tyder på at farmakokinetikken til trametinib sannsynligvis ikke blir påvirket av andre legemidler. Trametinib er ikke et substrat for CYP-enzymene eller for transportproteinene BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 og MATE1. Trametinib er et *in vitro*-substrat for BSEP og efflukstransportøren P-gp. Selv om det er lite sannsynlig at eksponeringen av trametinib vil påvirkes av BSEP-hemmingen, kan det ikke utelukkes at konsentrasjonen av trametinib øker grunnet sterk hemming av P-gp i lever (se pkt. 4.5).

Effekter av trametinib på andre legemidler: effekten av gjentatt dosering med trametinib på steady-state farmakokinetikken til orale kombinasjonsprevensjonsmidler med noretindron og etinyløstradiol, ble undersøkt i en klinisk studie som inkluderte 19 kvinnelige pasienter med solide tumorer. Eksponering for noretindron økte med 20 % og eksponering for etinyløstradiol var liknende ved administrering i kombinasjon med trametinib. Basert på disse resultatene forventes ingen reduksjon i effekten av hormonelle prevensjonsmidler som administreres i kombinasjon med trametinib som monoterapi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med trametinib. Trametinib var ikke gentoksisk i studier der man evaluerte reversmutasjoner i bakterier, kromosomavvik i mammalske celler og mikrokjerner i benmargen hos rotter.

Trametinib kan svekke fertiliteten til kvinner. Som i studier med gjentatt dosering ble flere cystiske follikler og reduserte gule legemer observert hos hunnrotter ved eksponeringer som var lavere enn human klinisk eksponering basert på AUC.

Hos unge rotter som fikk trametinib, ble det i tillegg observert redusert vekt av eggstokkene, små forsinkelser i viktige utviklingstrinn under kjønnsmodningen hos hunner (skjedeåpningen og økt forekomst av fremtredende terminale endestykker i melkekjertlene) og svak hypertrofi av epiteloverflaten av livmoren. Disse effektene var alle reversible etter behandlingsstopp, og tilskrives farmakologi. I toksisitetsstudier med rotter og hunder på opptil 13 ukers varighet, ble det imidlertid ikke observert behandlingseffekter på reproduksjonsvev hos hanner.

I studier av toksisitet på embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner induserte trametinib maternell toksisitet og utviklingstoksitet. Hos rotter ble redusert fostervekt og økt post-implantasjonstap observert ved eksponeringer som var lavere eller litt høyere enn kliniske eksponeringer basert på AUC. I en toksisitetsstudie på embryoføtal utvikling hos kaniner ble det ved subkliniske eksponeringer basert på AUC, observert redusert fostervekt, økt antall aborter, økt insidens av ufullstendig ossifisering og skjelettmisdannelser.

I studier med gjentatt dosering ble effektene etter eksponering for trametinib funnet hovedsakelig i hud, gastrointestinalkanalen, det hematologiske systemet, ben og lever. De fleste funnene er reversible etter en rekonvalesenstid uten behandling. Hos rotter ble hepatocellulær nekrose og forhøyede transaminaser observert etter 8 uker med doser $\geq 0,062$ mg/kg/dag (omtrent 0,8 ganger human klinisk eksponering basert på AUC).

Hos mus ble det uten hjertehistopatologi observert lavere hjertefrekvens, hjertevekt og venstre ventrikkelfunksjon etter 3 uker med doser av trametinib på $\geq 0,25$ mg/kg/dag (omtrent 3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) i opptil 3 uker. Hos voksne rotter var mineralisering av flere organer forbundet med økt serumfosfor og var nært relatert til nekrose i hjerte, lever og nyrer samt blødning i lungene, ved eksponeringer som var sammenlignbare med human klinisk eksponering. Hos rotter ble det observert fyse-hypertrofi og økt ben-turnover, men fyse-hypertrofi forventes ikke å være klinisk relevant hos voksne mennesker. Hos rotter og hunder som fikk trametinib i en dose lik eller lavere enn ved kliniske eksponeringer, ble det observert benmargnekrose, lymfoid atrofi i thymus og GALT og lymfoid nekrose i lymfeknuter, milt og thymus, noe som potensielt kan svekke immunfunksjonen. Hos unge rotter ble økt vekt av hjertet uten histopatologi observert ved 0,35 mg/kg/dag (ca. dobbel voksen human klinisk eksponering basert på AUC).

Trametinib var fototoksisk i en *in vitro*-NRU (Neutral Red Uptake) analyse av 3T3-fibroblastceller fra mus ved signifikant høyere konsentrasjoner enn ved klinisk eksponering (IC_{50} ved 2,92 mikrog/ml, ≥ 130 ganger den kliniske eksponeringen basert på C_{max}), noe som indikerer at det er liten risiko for fototoksitet hos pasienter som tar trametinib.

Kombinasjon med dabrafenib

I en studie med hunder hvor trametinib og dabrafenib ble gitt i kombinasjon i 4 uker, ble tegn på gastrointestinal toksisitet og redusert lymfoid cellularitet i thymus observert ved lavere eksponering enn hos hunder som ble gitt trametinib alene. Ellers var lignende toksisiteter observert som ved sammenlignbare monoterapistudier.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Mannitol (E421)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Hypromellose (E464)
KrySSkarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurylsulfat
Silisiumdioksid, kolloidal (E551)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Polyetylen glykol
Jernoksid, gult (E172)

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Mannitol (E421)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Hypromellose (E464)
KrySSkarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurylsulfat
Silisiumdioksid, kolloidal (E551)

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Polyetylen glykol
Polysorbat 80 (E433)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet boks

3 år

Åpnet boks

30 dager ved høyst 30 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Boksen holdes tett lukket.

For oppbevaringsbetingelser av legemidlet etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE), med barnesikker polypropylenkork. Boksen inneholder et tørremiddel.

Pakningsstørrelser: Én boks inneholder enten 7 eller 30 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

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

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. juni 2014
Dato for siste fornyelse: 14. februar 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter
trametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 0,5 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel, skal ikke fjernes eller spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Hold beholderen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/931/001 7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/931/002 30 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

mekinist 0,5 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mekinist 0,5 mg tablett
trametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 0,5 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 tablett
30 tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen. Hold beholderen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/931/001 7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/931/002 30 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter
trametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 2 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Inneholder tørkemiddel, skal ikke fjernes eller spises.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Hold beholderen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/931/005 7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/931/006 30 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

mekinist 2 mg

17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT PÅ BEHOLDER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Mekinist 2 mg tabletter
trametinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 2 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

7 tabletter
30 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen. Hold beholderen tett lukket.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/931/005 7 filmdrasjerte tabletter
EU/1/14/931/006 30 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter

trametinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Mekinist er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mekinist
3. Hvordan du bruker Mekinist
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mekinist
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Mekinist er og hva det brukes mot

Mekinist er et legemiddel som inneholder virkestoffet trametinib. Det blir brukt til å behandle en type hudkreft som kalles melanom (føflekkreft), som har spredt seg til andre deler av kroppen eller som ikke kan fjernes ved operasjon. Det brukes enten alene eller sammen med et annet legemiddel som inneholder dabrafenib.

Mekinist brukes også sammen med dabrafenib for å hindre føflekkreft i å komme tilbake etter det har blitt fjernet ved operasjon.

Mekinist sammen med dabrafenib brukes også til å behandle en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Begge krefttypene har en spesifikk endring (mutasjon) i et gen som kalles BRAF ved posisjon V600. Denne endringen i genet kan ha ført til utvikling av kreften. Medisinen din angriper proteiner som dannes fra dette muterte genet, og forsinker eller stanser utviklingen av kreften.

2. Hva du må vite før du bruker Mekinist

Mekinist skal bare brukes til behandling av føflekkreft og NSCLC som har BRAF-mutasjon. Legen din vil derfor ta en prøve for å sjekke om mutasjonen er tilstede, før behandlingen starter.

Dersom legen din bestemmer at du skal motta kombinasjonsbehandlingen av Mekinist og dabrafenib, **les pakningsvedlegget til dabrafenib nøye i tillegg til dette pakningsvedlegget.**

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Bruk ikke Mekinist

- dersom du er allergisk overfor trametinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med legen din dersom du tror dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker dette legemidlet. Legen din trenger å vite om du:

- har **leverproblemer**. Legen din vil kanskje ta blodprøver for å kontrollere leverfunksjonen din mens du bruker dette legemidlet.
- har eller har hatt **nyreproblemer**.
- har eller har hatt **lunge- eller pusteproblemer**.
- har hjerteproblemer, slik som hjertesvikt (som kan gi kortpustethet, vansker med å puste liggende, hevelser i føttene eller leggene) eller problemer med måten hjertet ditt banker. Legen din bør sjekke hjertefunksjonen før og under behandling.
- har øyeproblemer, inkludert blokkering av venen som drenerer øyet (retinal veneokklusjon) eller hevelse i øyet som kan være forårsaket av væskeblokkade (korieoretinopati).

Før du tar Mekinist sammen med dabrafenib trenger din lege å vite om du:

- **har hatt en annen type kreft enn føflekkreft eller NSCLC**, ettersom du kan ha økt risiko for å utvikle kreft andre steder enn i huden når du bruker Mekinist.

Snakk med legen din dersom du tror noe av dette kan gjelde deg.

Tilstander du må være oppmerksom på

Noen av dem som bruker Mekinist utvikler andre tilstander som kan bli alvorlige. Du må kjenne til viktige symptomer som du må være oppmerksom på.

Blødning

Når du tar Mekinist eller Mekinist sammen med dabrafenib kan dette forårsake alvorlig blødning inkludert i hjernen din, fordøyelsessystemet (slik som magen, rektum eller tarm), lunger, og andre organer, og kan føre til død. Symptomer kan omfatte:

- hodepine, svimmelhet, eller slapphet
- blod i avføringen eller svart avføring
- blod i urinen
- magesmerter
- hoste / oppkast av blod

Informér legen din umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.

Feber

Mekinist eller kombinasjonen Mekinist og dabrafenib kan forårsake feber, selv om det er mer sannsynlig dersom du tar kombinasjonsbehandlingen (se også avsnitt 4). I noen tilfeller kan personer med feber utvikle lavt blodtrykk, svimmelhet eller andre symptomer.

Informér legen din umiddelbart hvis du får temperatur over 38 °C eller du føler at du begynner å få feber mens du bruker dette legemidlet.

Hjertesykdom

Mekinist kan forårsake hjerteproblemer eller eksisterende hjerteproblemer kan bli verre (se også 'Tilstander i hjertet' under avsnitt 4) hos pasienter som tar Mekinist sammen med dabrafenib.

Informér legen din dersom du har en hjertesykdom. Legen din vil ta prøver for å sjekke om hjertet ditt fungerer som det skal, før og under behandling med dette legemidlet. Informér legen din umiddelbart dersom det føles som om hjertet ditt slår hardt, raskt eller uregelmessig, eller dersom du opplever svimmelhet, tretthet, ørhet, kortpustethet eller hovne ben. Om nødvendig kan legen din bestemme at du skal ta en pause i behandlingen eller at den skal avsluttes.

Forandringer i huden din som kan indikere ny hudkreft

Legen din vil undersøke huden din før du begynner å bruke dette legemidlet og regelmessig mens du bruker det. **Informér legen din umiddelbart** dersom du merker noen endringer i huden din mens du tar dette legemidlet eller etter avsluttet behandling (se også avsnitt 4).

Øyeproblemer

Legen din bør undersøke øynene dine mens du bruker dette legemidlet.

Informér legen din umiddelbart hvis du får røde og irriterte øyne, tåkesyn, smerter i øynene eller andre synsforstyrrelser under behandlingen (se også avsnitt 4).

Mekinist kan forårsake øyeproblemer, deriblant blindhet. Mekinist er ikke anbefalt dersom du tidligere har opplevd at venen som drenerer øyet har vært blokkert (retinal veneokklusjon). Informér legen din umiddelbart dersom du får følgende symptomer på øyeproblemer: tåkesyn, synstap eller andre synsendringer, ser fargeflekker i synsfeltet eller haloer (sløret kontur rundt gjenstander) i løpet av behandlingen. Om nødvendig kan legen din avgjøre at du skal ta en pause i behandlingen eller at den skal avsluttes.

Leverproblemer

Mekinist eller kombinasjonen med dabrafenib kan føre til problemer med leveren din, og det kan utvikle seg til alvorlige tilstander som hepatitt og leversvikt, som kan være dødelig. Legen din vil overvåke deg regelmessig. Tegn på at leveren din ikke virker ordentlig kan omfatte:

- nedsatt appetitt
- kvalme
- oppkast
- magesmerter
- gulhet i huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- mørk urin
- kløende hud

Informér legen din så fort som mulig hvis du opplever noen av disse symptomene.

Lunge- eller pusteproblemer

Informér legen din dersom du har noen lunge- eller pusteproblemer, inkludert vanskeligheter med å puste ofte etterfulgt av tørrhoste, kortpustethet og trøtthet. Legen din kan ordne en undersøkelse av lungefunksjonen din før du begynner å ta legemidlet ditt.

Muskelsmerter

Mekinist kan føre til nedbrytning av muskler (rabdomyolyse). **Informér legen din umiddelbart** dersom du får noen av disse symptomene.

- muskelsmerter
- mørk urin på grunn av nyreskade

Dersom nødvendig, kan legen din beslutte å avbryte behandlingen din eller stoppe den helt.

→ **Les informasjonen under ‘Mulige alvorlige bivirkninger’ under avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Hull i magen eller tarmen (perforasjon)

Når du tar Mekinist alene eller sammen med dabrafenib kan dette øke risikoen for å utvikle hull i tarmveggen. Informér legen din umiddelbart dersom du har kraftige magesmerter.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert hos personer som tar Mekinist i kombinasjon med dabrafenib. Informér legen din umiddelbart dersom du merker endringer i huden (se avsnitt 4 for symptomer man skal være oppmerksom på).

Betennelsessykdom som hovedsakelig påvirker hud, lunger, øyne og lymfekjertler

En betennelsessykdom som hovedsakelig påvirker hud, lunger, øyne og lymfekjertler (sarkoidose). Vanlige symptomer på sarkoidose kan være hoste, kortpustethet, hovne lymfekjertler, synsforstyrrelser, feber, tretthet, smerte og hevelser i leddene og ømme klumper på huden. Fortell det til legen din dersom du får noen av disse symptomene.

Forstyrrelser i immunsystemet

Mekinist i kombinasjon med dabrafenib kan i sjeldne tilfeller føre til en tilstand (hemofagocytisk lymfohistiocytose eller HLH) hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocyter og lymfocytter. Symptomer kan være forstørret lever og/eller milt, hudutslett, forstørrede lymfeknuter, pusteproblemer, at man lett får blåmerker, unormal nyrefunksjon og hjerteproblemer. Fortell legen umiddelbart dersom du opplever flere symptomer som feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid.

Barn og ungdom

Bruk av Mekinist anbefales ikke hos barn og ungdom. Effektene av Mekinist hos personer under 18 år ikke er kjent.

Andre legemidler og Mekinist

Snakk med lege, sykepleier eller apotek før du starter behandlingen, dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler. Lag en liste over legemidlene du bruker, slik at du kan vise den til legen, apotek eller sykepleier dersom du får en ny medisin.

Inntak av Mekinist sammen med mat og drikke

Det er viktig at du tar Mekinist på tom mage, fordi mat påvirker måten legemidlet blir tatt opp i kroppen på (se avsnitt 3).

Graviditet, amming og fertilitet

Bruk av Mekinist anbefales ikke under graviditet.

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Mekinist kan skade det ufødte barnet.
- Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du bruker Mekinist og i minst 16 uker etter at du har avsluttet behandling.
- Det kan hende at hormonell prevensjon (som p-piller, p-sprøyter eller p-plastre) ikke fungerer så godt dersom du bruker Mekinist i kombinasjon med dabrafenib. Du må bruke en annen sikker prevensjonsmetode, så du ikke blir gravid mens du bruker denne kombinasjonen av legemidler. Snakk med legen din, sykepleier eller apotek.
- Dersom du blir gravid mens du bruker Mekinist, må du informere legen din umiddelbart.

Mekinist anbefales ikke under amming

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i Mekinist skilles ut i morsmelk. Informer legen din dersom du ammer eller planlegger å amme. Det anbefales at du ikke ammer mens du bruker Mekinist. Du og legen din kan sammen bestemme om du skal bruke Mekinist eller amme.

Fertilitet – hos både menn og kvinner

Mekinist kan svekke fertiliteten hos menn og kvinner.

Mekinist sammen med dabrafenib: Dabrafenib kan redusere menns fertilitet permanent. Menn som tar dabrafenib kan i tillegg få redusert sædkvalitet. Det er ikke sikkert at deres spermieantall vil gå tilbake til normalnivå etter at de slutter å ta dette legemidlet.

Snakk med legen din vedrørende dine muligheter for å øke sjansen din for å få barn i fremtiden, før du starter behandlingen med dabrafenib.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om effekten av dette legemidlet på fertilitet.

Kjøring og bruk av maskiner

Mekinist kan ha bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner dersom du føler deg trett eller svak, dersom du har problemer med synet eller dersom du har lavt energinivå.

Beskrivelser av disse effektene finnes under andre punkter (se avsnitt 2 og avsnitt 4). Les all informasjon i dette pakningsvedlegget som en veiledning.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du er usikker på noe. Symptomer på sykdommen din og behandlingssituasjonen kan også påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Mekinist inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som ”natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Mekinist

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, sykepleieren eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege, sykepleier eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal bruke

Vanlig dose av Mekinist, enten brukt alene eller sammen med dabrafenib, er én tablett på 2 mg én gang daglig. Anbefalt dose av dabrafenib når det tas sammen med Mekinist er 150 mg to ganger daglig.

Det kan hende at legen din beslutter å redusere dosen dersom du opplever bivirkninger.

Ikke ta mer Mekinist enn det som legen din har anbefalt, da dette kan øke risikoen for bivirkninger.

Hvordan du bruker Mekinist

Svelg tablettene hel sammen med et fullt glass vann.

Ta Mekinist én gang daglig, på tom mage (minst 1 time før et måltid eller 2 timer etter et måltid).

Dette betyr at:

- du må vente i minst 1 time før du spiser etter at du har tatt Mekinist, eller
- du må vente i minst 2 timer etter at du har spist før du tar Mekinist.

Ta Mekinist på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Dersom du tar for mye av Mekinist

Dersom du har tatt for mange tabletter av Mekinist, bør du snakke med lege, apotek eller sykepleier. Vis dem om mulig Mekinist-pakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Mekinist

Dersom det er mindre enn 12 timer siden du skulle tatt den glemte dosen, skal du ta den så snart du kommer på det.

Dersom det er mer enn 12 timer siden du skulle tatt den glemte dosen, skal du hoppe over den og ta neste dose til vanlig tid. Fortsett så med å ta tablettene regelmessig som vanlig.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Mekinist

Ta Mekinist så lenge som legen din anbefaler det. Ikke slutt, såfremt ikke legen din ber deg om det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Hvordan du bruker Mekinist sammen med dabrafenib

- Ta Mekinist sammen med dabrafenib nøyaktig slik din lege, sykepleier eller apotek forteller deg. Du må ikke endre dosen eller stoppe å ta Mekinist eller dabrafenib med mindre din lege, sykepleier eller apotek forteller deg det.
- Ta **Mekinist én gang daglig** og ta **dabrafenib to ganger daglig**. Det kan være smart for deg å ha for vane å ta begge legemidlene til samme tid hver dag. Mekinist bør tas med **enten** morgendosen av dabrafenib eller kveldsdosen av dabrafenib. Dabrafenib-dosen bør tas med omtrent 12 timers mellomrom.
- Ta Mekinist og dabrafenib på tom mage, minst én time før eller to timer etter et måltid. Svelg dem hele med et fullt glass vann.
- Dersom du glemmer én dose Mekinist eller dabrafenib, ta den så snart du husker: Ikke ta igjen for tapte doser, og bare ta neste dose til vanlig tid:
 - Dersom det er mindre enn 12 timer til neste Mekinist-dose, som tas én gang daglig.
 - Dersom det er mindre enn 6 timer til neste dabrafenib-dose, som tas to ganger daglig.
- Dersom du tar for mye Mekinist eller dabrafenib, kontakt din lege, sykepleier eller apotek umiddelbart. Ta Mekinist-tablettene og dabrafenib-kapslene med deg hvis det er mulig. Hvis mulig, vis dem Mekinist- og dabrafenib-pakkene med begge pakningsvedleggene.
- Dersom du opplever bivirkninger, kan legen din beslutte at du skal ta lavere dose av Mekinist og dabrafenib. Ta Mekinist- og dabrafenib-dosene nøyaktig slik din lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige alvorlige bivirkninger

Tilstander i hjertet

Mekinist kan påvirke hvor godt hjertet pumper blod. Mennesker som har et eksisterende hjerteproblem har høyere risiko for å bli påvirket av dette. Du vil bli undersøkt med tanke på eventuelle hjerteproblemer mens du bruker Mekinist. Tegn og symptomer på hjerteproblemer omfatter:

- en følelse av at hjertet slår hardt, raskt eller uregelmessig
- svimmelhet
- tretthet
- ørhet
- kortpustethet
- hevelser i bena

Informér legen din så snart som mulig dersom du får noen av disse symptomene, enten for første gang eller dersom de blir verre.

Høyt blodtrykk

Mekinist kan forårsake høyt blodtrykk eller forverre blodtrykket ditt dersom det allerede er høyt (hypertensjon). Legen din eller en sykepleier vil sjekke blodtrykket ditt mens du behandles med Mekinist. Kontakt legen eller sykepleieren din dersom du utvikler høyt blodtrykk, blodtrykket ditt forverres, du får alvorlig hodepine, føler deg ør eller svimmel.

Problemer med blødning

Mekinist kan forårsake alvorlige problemer med blødning, spesielt i hjernen eller magen. Kontakt legen eller sykepleieren din for øyeblikkelig medisinsk hjelp, dersom du får uvanlige tegn på blødning, inkludert:

- hodepine, svimmelhet, eller svakhet
- å hoste opp blod eller blodpropper
- å kaste opp blod som ser ut som 'kaffegrut'
- rød eller sort avføring som ligner på tjære

Øyeproblemer (synsproblemer)

Mekinist kan forårsake øyeproblemer. Mekinist anbefales ikke dersom du tidligere har hatt blokkert venedrenasje fra øyet (retinal veneokklusjon). Det kan hende at legen din anbefaler en øyeundersøkelse før du begynner å bruke Mekinist og mens du bruker det. Det kan hende at legen din ber deg om å slutte å ta Mekinist eller henviser deg til en spesialist, dersom du utvikler tegn og symptomer på øyeproblemer, deriblant:

- synstap
- rødhet og irritasjon
- fargeflekker i synsfeltet
- haloer (sløret kontur rundt gjenstander)
- tåkesyn

Endringer i huden

Alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert hos personer som tar Mekinist i kombinasjon med dabrafenib (hyppighet ikke kjent). Dersom du oppdager noen av følgende reaksjoner:

- rødlige flekker på overkroppen som er sirkel- eller prikkformede med blemmer i sentrum. Avskalling av huden. Sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer eller øyne. Slike alvorlige hudutslett innledes gjerne med feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom).
- utbredt utslett, feber og forstørrede lymfeknuter (DRESS-syndrom eller legemiddelindusert hypersensitivitetssyndrom).
➔ **slutt å ta legemidlet og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart.**

Inntil 3 av 100 personer som tar Mekinist sammen med dabrafenib kan utviklet en annen type hudkreft som heter *kutan plateepitelkreft (cuSCC)*. Andre kan utvikle en type hudkreft som heter *basalcellekarsinom (BCC)*. Disse hudforandringene er vanligvis lokale og kan fjernes ved kirurgi, og behandling med Mekinist og dabrafenib kan fortsette uten avbrudd.

Noen personer som tar Mekinist sammen med dabrafenib kan også oppdage at det utvikles nye melanomer. Disse melanomene fjernes vanligvis ved kirurgi, og behandling med Mekinist og dabrafenib kan fortsette uten avbrudd.

Legen din vil undersøke huden din før du begynner å ta dabrafenib, og deretter undersøke den igjen hver måned mens du tar dabrafenib og i 6 måneder etter du har sluttet å ta det. Dette gjøres for å se om det utvikles ny hudkreft.

Legen din vil også regelmessig undersøke hodet, nakken, munnen og lymfekjertlene dine og du vil også få utført undersøkelser av bryst- og mageområdet ditt (CT-skanning). Det vil også bli tatt blodprøver av deg. Disse undersøkelsene gjøres for å se om det utvikles andre krefttyper, inkludert plateepitelkarsinom, i kroppen din. Bekkenundersøkelser (av kvinner) og analundersøkelser anbefales også før og etter avsluttet behandling.

Mekinist alene eller sammen med dabrafenib kan forårsake utslett eller kviselignende utslett. Følg legens instruksjoner om hva som kan gjøres for å forebygge utslett. Informer legen din eller sykepleier så snart som mulig dersom du får noen av disse symptomene for første gang eller dersom de blir verre. **Kontakt lege umiddelbart** dersom du får alvorlig hudutslett med noen av de følgende symptomene: blemmer på huden, blemmer eller sår i munnen, avskalling av hud, feber, rødhet eller hevelse i ansikt eller under føttene.

Informér legen din eller sykepleier så snart som mulig dersom du får utslett, eller dersom du har et utslett som blir verre.

Muskelsmerter

Mekinist kan resultere i nedbrytning av muskler (rabdomyolyse). Informer legen din eller sykepleier dersom du har fått nye eller forverrede symptomer, inkludert:

- muskelsmerter
- mørk urin som følge av nyreskade

Problemer med lungene eller pusteproblemer

Mekinist kan forårsake betennelse i lungene (pneumonitt eller interstitiell lungesykdom). Kontakt sykepleier eller legen din dersom du opplever nye eller forverrede symptomer på lunge- eller pusteproblem, inkludert:

- kortpustethet
- hoste
- utmattelse (fatigue)

Forstyrrelser i immunsystemet

Fortell legen umiddelbart hvis du opplever flere symptomer som feber, hovne lymfekjertler, blåmerker eller hudutslett på samme tid. Det kan være tegn på en tilstand hvor immunsystemet lager for mange infeksjonsbekjempende celler kalt histiocytter og lymfocytter som kan føre til ulike symptomer (kalt hemofagocytisk lymfohistiocytose), se avsnitt 2 (frekvens sjelden).

Mulige bivirkninger hos pasienter som tar Mekinist alene

Bivirkninger som du kan oppleve når du tar kun Mekinist er følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Blødning, forskjellige steder, som kan være lett eller alvorlig
- Hoste
- Kortpustethet
- Diaré
- Kvalme, oppkast
- Forstoppelse
- Mageknip
- Munntørrhet
- Utslett, kviselignende utslett, rødhet i ansiktet, tørr eller kløende hud (se også 'Endringer i huden' tidligere under avsnitt. 4)
- Uvanlig hårtap eller tynnere hår
- Utmattelse (fatigue), svakhet
- Hovne hender eller føtter (perifert ødem)
- Feber

Svært vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøvene dine

- Unormale resultater på blodprøver relatert til leveren

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Betennelse i hårsykkene i huden
- Neglesykdommer som endret negleseng, neglesmerter, betennelse og hevelse i neglebånd
- Hudbetennelse (cellulitis)
- Utslett med pussfylte blemmer (se også 'Endringer i huden', tidligere under avsnitt 4)
- Allergisk reaksjon (hypersensitivitet)
- Dehydrering (lavt nivå av vann eller væske)
- Tåkesyn
- Hevelse rundt øynene
- Synsproblemer (se også 'Øyeproblemer (synsproblemer)', tidligere under avsnitt 4)
- Endring i hvordan hjertet pumper blod (venstre ventrikkeldysfunksjon) (se også 'Tilstander i hjertet', tidligere under avsnitt 4)
- Hjertefrekvens som er lavere enn det normale området og/eller en redusert hjertefrekvens
- Lokal hevelse i vev
- Lungebetennelse (pneumonitt eller interstitiell lungesykdom)
- Sår munn eller munnsår, betennelse i slimhinner
- Rødhet, sår eller sprukken hud
- Røde, smertefulle hender og føtter
- Hevelse i ansiktet
- Betennelse i slimhinner
- Svakheter

Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøvene dine:

- Redusert antall røde blodceller (anemi), unormal prøve relatert til kreatinfosfokinase, et enzym som finnes hovedsakelig i hjertet, hjernen og skjelettmusklene

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Opphovning i øyet forårsaket av væskelekkasje (korieoretinopati) (se også 'Øyeproblemer (synsproblemer)', tidligere under avsnitt 4)
- Opphovning av nerver bakerst i øyet (papillødem) (se også 'Øyeproblemer (synsproblemer)', tidligere under avsnitt 4)
- Den lysfølsomme membranen bakerst i øyet (netthinnen) løsner fra de inntilsvarende lagene (netthinneløsning) (se også 'Øyeproblemer (synsproblemer)', tidligere under avsnitt 4)
- Blokkert venedrenasje fra øyet (retinal veneokklusjon) (se også 'Øyeproblemer (synsproblemer)', tidligere under avsnitt 4)
- Hjertet pumper mindre effektivt, som forårsaker kortpustethet, ekstrem tretthet og hevelser i ankler og ben (hjertesvikt)
- Et hull (perforasjon) i magen eller tarmen
- Tarmbetennelse (kolitt)
- Nedbrytning av muskler, som kan forårsake muskelsmerter og nyreskade (rabdomyolyse)

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

Bivirkninger når du tar Mekinist og dabrafenib sammen

Når du tar Mekinist og dabrafenib sammen kan du få de bivirkningene som er angitt ovenfor, selv om hyppigheten kan endres (økes eller reduseres).

På grunn av at du tar dabrafenib sammen med Mekinist kan du også få andre bivirkninger, som angitt nedenfor.

Informér legen din så fort som mulig hvis du opplever noen av disse symptomene, enten for første gang eller hvis de blir verre.

Vennligst les pakningsvedlegget til dabrafenib for detaljer om bivirkninger du kan få når du tar dette legemidlet.

Bivirkningene du kan få når du tar Mekinist sammen med dabrafenib er som følger:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Betennelse i nese eller hals
- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Svimmelhet
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Blødning, forskjellige steder, som kan være lett eller alvorlig (hemoragi)
- Hoste
- Vondt i magen
- Forstoppelse
- Diaré
- Kvalme, oppkast
- Utslett, tørr hud, kløe, rødhet i huden
- Leddsmerter, muskelsmerter, eller smerter i hender eller føtter
- Muskelkramper
- Utmattelse (fatigue), svakhet
- Frysninger
- Hevelse i hender eller føtter (perifert ødem)
- Feber
- Influensalignende sykdom

Svært vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøvene dine

- Unormale blodprøveresultater relatert til lever

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Urinveisinfeksjon
- Hudeffekter inkludert infeksjon i huden (cellulitt) betennelse i hårasekkene i huden, neglesykdom slik som neglerotforandringer, smerter i negl, infeksjon og hevelse av neglebåndene, hudutslett med væskefylte blemmer, plateepitelkarsinom (en type hudkreft), papillom (en type hudkreft som vanligvis ikke er skadelig), vortelignende utvekster, økt lyssensitivitet i huden (se også 'Endringer i huden' tidligere i avsnitt 4)
- Dehydrering (lave nivåer av vann eller væske)
- Tåkesyn, synsproblemer, øyebetennelse (uveitt)
- Hjertet pumper mindre effektivt
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Lokalisert vevshevelse
- Kortpustethet
- Munntørrhet
- Sår munn eller munnsår, betennelse i slimhinner
- Akneliknende problemer
- Fortykkelse i det ytre hudlaget (hyperkeratose), flekker av tykk, flassende eller sprø hud (aktinisk keratose), sårhet eller sprekkdannelse i huden
- Økt svetting, nattesvette
- Uvanlig hårtap eller hårfortynning
- Røde, smertefulle hender og føtter
- Betennelse i fettlaget under huden (pannikulitt)
- Betennelse i slimhinner
- Hevelse i ansiktet

Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøvene dine

- Lavt nivå av hvite blodceller
- Reduksjon i antall røde blodceller (anemi), blodplater (celler som hjelper blodet med å koagulere) og en type hvite blodceller (leukopeni)
- Lave nivåer av natrium (hyponatremi) eller fosfat (hypofosfatemi) i blodet
- Økning i blodsukknivå
- Økning i kreatinfosfokinase, et enzym som finnes hovedsakelig i hjerte, hjerne og skjelettmuskulatur
- Økning i noen stoffer (enzymmer) som produseres av leveren

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- Forekomst av ny hudkreft (melanom)
- Hudtagger
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- Øyeforandringer inkludert hevelse i øyet på grunn av væskelekkasje (korioretinopati), separering av den lyssensitive membranen på baksiden av øyet (netthinnen) fra de støttende lagene (netthinneavløsning) og hevelse rundt øyet
- Hjertefrekvens som er lavere enn normalen og/eller en redusert hjertefrekvens
- Lungebetennelse (pneumonitt)
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Tarmbetennelse (kolitt)
- Nyresvikt
- Betennelse i nyrene
- Betennelsessykdom som hovedsakelig påvirker hud, lunger, øyne og lymfekjertler (sarkoidose)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Et hull (perforasjon) i magen eller tarmen

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) som kan resultere i åndenød, feber, hjertebank og smerter i brystet
- Betent hud med avskalling (eksfoliativ dermatitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, sykepleier eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Mekinist

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksetiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Hold boksen tett lukket med tørremiddel (liten sylindereformet beholder).

Etter boksen er åpnet, kan den oppbevares i 30 dager ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Mekinist

- Virkestoff er trametinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder trametinibdimetylsulfoksid tilsvarende 0,5 mg eller 2 mg trametinib.
- Andre innholdsstoffer er
 - Tablett: mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose (E460), hypromellose (E464), krysskarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b), natriumlaurylsulfat og kolloidal silisiumdioksid (E551).
 - Filmdrasjering: hypromellose (E464), titandioksid (E171), polyetylen glykol, gult jernoksid (E172) (for 0,5 mg tabletter), polysorbat 80 (E433) og rødt jernoksid (E172) (for 2 mg tabletter).

Hvordan Mekinist ser ut og innholdet i pakningen

Mekinist 0,5 mg filmdrasjerte tabletter er gule, nesten ovale, bikonvekse, med firmaets logo merket på den ene siden og "TT" på den andre siden.

Mekinist 2 mg filmdrasjerte tabletter er rosa, runde, bikonvekse, med firmaets logo merket på den ene siden og "LL" på den andre siden.

De filmdrasjerte tablettene blir levert i ugjennomsiktige, hvite plastbokser med plastskrukork. Én boks inneholder enten 7 eller 30 tabletter.

Boksene inneholder også et tørremiddel (silikagel) i en liten sylindereformet beholder. Tørremidlet skal oppbevares i boksen og skal ikke spises.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).