

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur trametinibtvímetylsúlfoxíð sem jafngildir 0,5 mg af trametinibi.

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur trametinibtvímetylsúlfoxíð sem jafngildir 2 mg af trametinibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, næstum sporöskjulaga, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 5,0 x 9,0 mm, með fyrirtækismerki þrykkt í aðra hliðina og „TT“ í hina.

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur

Bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur, u.þ.b. 7,6 mm, með fyrirtækismerki þrykkt í aðra hliðina og „LL“ í hina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sortuæxli

Trametinib eitt sér eða samhliða dabrafenibi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum, með BRAF V600-stökkbreytingu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska virkni trametinibs eins sér hjá sjúklingum sem sjúkdómsversnun hefur orðið hjá við fyrri meðferð með BRAF hemli (sjá kafla 5.1).

Viðbótarmeðferð (adjuvant) við sortuæxli

Trametinib samhliða dabrafenibi er ætlað til viðbótarmeðferðar (adjuvant) hjá fullorðnum sjúklingum með III. stigs sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eftir algert brotnám æxlis.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Trametinib samhliða dabrafenibi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)), með BRAF V600-stökkbreytingu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Sérfræðingur með reynslu af notkun krabbameinslyfja skal hefja og sjá um eftirlit með trametinibmeðferð.

Áður en notkun trametinibs hefst skal staðfesta BRAF V600-stökkbreytingu í æxli sjúklings með viðurkenndu prófi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af trametinibi, annaðhvort notuðu einu sér eða samhliða dabrafenibi, er 2 mg einu sinni á dag. Ráðlagður skammtur af dabrafenibi þegar það er notað samhliða trametinibi er 150 mg tvisvar á dag.

Lengd meðferðar

Ráðlagt er að halda meðferð með trametinibi áfram þar til sjúklingurinn hefur ekki lengur ávinning af henni eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram (sjá töflu 2). Þegar um er að ræða viðbótarmeðferð við sortuæxli eiga sjúklingar að fá meðferð í 12 mánuði nema sjúkdómurinn taki sig upp að nýju eða óásættanlegar eiturverkanir komi fram.

Skammtar sem gleymist að taka

Ef gleymist að taka skammt af trametinibi skal aðeins taka hann ef meira en 12 klst. eru þar til taka á næsta skammt.

Ef gleymist að taka skammt af dabrafenibi, þegar trametinib er gefið samhliða dabrafenibi, skal aðeins taka skammtinn af dabrafenibi ef meira en 6 klst. eru þar til taka á næsta skammt.

Aðlögun skammta

Meðferðarhlé eða meðferðarstöðvun geta verið nauðsynleg til að ná stjórn á aukaverkunum (sjá töflur 1 og 2).

Skammtabreytingar eru ekki ráðlagðar fyrir aukaverkanirnar flöguþekjukrabbamein í húð (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) eða nýtt frumsortuæxli (sjá nánari upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib).

Tafla 1 Ráðleggingar varðandi lækkun skammta

Skammtastærð	Trametinib skammtur Notað eitt sér eða ásamt dabrafenibi	Dabrafenib skammtur* Einungis þegar notað ásamt trametinibi
Upphafsskammtur	2 mg einu sinni á dag	150 mg tvisvar á dag
1. skammtaminnkun	1,5 mg einu sinni á dag	100 mg tvisvar á dag
2. skammtaminnkun	1 mg einu sinni á dag	75 mg tvisvar á dag
3. skammtaminnkun (einungis samhliðanotkun)	1 mg einu sinni á dag	50 mg tvisvar á dag
Breytingar á skömmtum trametinibs niður fyrir 1 mg einu sinni á dag eru ekki ráðlagðar, hvort sem það er notað eitt sér eða samhliða dabrafenibi. Breytingar á skömmtum dabrafenibs niður fyrir 50 mg tvisvar á dag eru ekki ráðlagðar þegar það er notað samhliða trametinibi.		
*Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib, Skammtar og lyfjagjöf, varðandi skammtaleiðbeiningar fyrir meðferð með dabrafenibi einu sér.		

Tafla 2 Áætlun um skammtaaðlögun með hliðsjón af stigi aukaverkana (fyrir utan hita)

Stig (CTCAE)*	Ráðlagðar breytingar á trametinibskammti Notað eitt sér eða samhliða dabrafenibi
Stig 1 eða Stig 2 (þolanlegar)	Haldið meðferð áfram og hafið viðeigandi eftirlit.
Stig 2 (Óþolandi) eða Stig 3	Gerið hlé á meðferð þar til eiturvekanir hafa náð stigi 0 til 1 og minnkið skammt um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju.
Stig 4	Hættið meðferð varanlega eða gerið hlé á meðferð þar til stigi 0 til 1 er náð og minnkið skammt um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju.
* Alvarleikastig aukaverkana er metið samkvæmt almennum viðmiðunarmörkum fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))	

Þegar náðst hefur virk stjórn á aukaverkunum sjúklinga má íhuga að stækka skammta aftur í sömu þrepum og hann var minnkaður. Skammtur trametinibs skal ekki fara yfir 2 mg einu sinni á dag.

Hiti

Ef sjúklingur er með $\geq 38^{\circ}\text{C}$ hita á að gera hlé á meðferð (með trametinibi sem einlyfjameðferð eða með bæði trametinibi og dabrafenibi þegar þau eru notuð í samsettri meðferð). Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu og veita meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4.). Ef sjúklingur hefur verið einkennalaus í að minnsta kosti 24 klukkustundir á að hefja á ný meðferð með trametinibi eða bæði trametinibi og dabrafenibi ef um samsetta meðferð er að ræða, annaðhvort (1) með sama skammti, eða (2) minnka skammt um eitt þrep ef hiti kemur endurtekið upp og/eða ef honum fylgja önnur svæsin einkenni, þ.m.t. vökvaskortur, lágþrýstingur og nýrnabilun.

Ef eiturvefkanir sem tengjast meðferðinni koma fram þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi skal minnka skammta, gera hlé á meðferð eða stöðva meðferð með báðum lyfjunum á sama tíma. Undantekningar þar sem nauðsynlegt er að breyta skömmtum aðeins annars lyfsins eru tilgreindar hér fyrir neðan fyrir, æðahjúpsbólgu, illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu (tengist fyrst og fremst dabrafenibi), minnkað útfallsbrot vinstri slegils, sjónubláæðalokun (Retinal vein occlusion (RVO)), litþekjulos í sjónhimnu og millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu (pneumonitis) (tengist fyrst og fremst trametinibi).

Undantekningar á skammtabreytingum (þar sem skammtur einungis annars lyfsins er minnkaður) fyrir valdar aukaverkanir

Æðahjúpsbólga

Ekki er þörf á að breyta skömmtum vegna æðahjúpsbólgu svo lengi sem hægt er að hafa stjórn á bólgunni í augunum með virkri staðbundinni meðferð. Ef æðahjúpsbólga svarar ekki staðbundinni augnmeðferð, skal gera hlé á meðferð með dabrafenibi þar til bólgan í augunum er gengin til baka og þá skal hefja meðferð með dabrafenibi að nýju með skammti sem minnkaður hefur verið um eitt skammtaprep. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.4).

Illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu

Íhuga verður ávinning og áhættu áður en meðferð með dabrafenibi er haldið áfram hjá sjúklingum með illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi.

Minntað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Gera skal hlé á meðferð með trametinibi hjá sjúklingum sem eru með einkennalausla heildarminnkun á útfallsbroti vinstri slegils >10% miðað við grunngildi og útfallsbrotið undir eðlilegum neðri mörkum (sjá kafla 4.4). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi. Ef útfallsbrot vinstri slegils verður aftur eðlilegt má hefja meðferð með trametinibi að nýju, en skammtinn skal minnka um eitt þrep undir nákvæmu eftirliti (sjá kafla 4.4).

Hætta skal meðferð með trametinibi endanlega hjá sjúklingum með starfstruflanir í vinstri slegli á 3 eða 4 stigi eða klínískt mikilvæga minnkun á útfallsbroti vinstri slegils sem ekki verður eðlilegt að nýju innan 4 vikna (sjá kafla 4.4).

Sjónubláæðalokun og litþekjulos í sjónhimnu (retinal pigment epithelial detachment (RPED))

Ef sjúklingar greina frá nýjum sjóntruflunum, svo sem skertri miðsjón, þokusýn eða sjóntapi á einhverjum tímapunkti meðan á meðferð með trametinibi stendur er mælt með því að leitað sé eftir mati augnlæknis án tafar. Hjá sjúklingum sem greinast með sjónubláæðalokun skal meðferð með trametinibi, hvort sem það er gefið eitt sér eða samhliða dabrafenibi, endanlega hætt. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi. Ef RPED greinist skal fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar fyrir trametinib í töflu 3 hér á eftir (sjá kafla 4.4).

Tafla 3 Ráðlagðar breytingar á skömmtum trametinibs vegna RPED

RPED á stigi 1	Haldið meðferð áfram með mati á sjónhimnu mánaðarlega þar til einkenni hafa gengið til baka. Ef RPED versnar skal fylgja leiðbeiningum hér að neðan og gera hlé á notkun trametinibs í allt að 3 vikur
RPED á stigi 2-3	Gerið hlé á notkun trametinibs í allt að 3 vikur
RPED á stigi 2-3 sem gengur til baka á stig 0-1 innan 3 vikna	Hefjið notkun trametinibs að nýju í minni skammti (minnkið um 0,5 mg) eða hættið notkun trametinibs hjá sjúklingum sem taka 1 mg af trametinibi á dag
RPED á stig 2-3 sem gengur ekki til baka að a.m.k. stigi 1 innan 3 vikna	Hættið endanlega notkun trametinibs

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Hætta verður notkun trametinibs hjá sjúklingum ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný eða ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Hætta verður endanlega meðferð með trametinibi hjá sjúklingum sem greinast með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi þegar um er að ræða millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun trametinibs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi; því er ekki hægt að meta hugsanlega þörf fyrir skammtaaðlögun. Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi þegar það er gefið eitt sér eða samhliða dabrafenibi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi. Fyrirliggjandi upplýsingar úr klínískri rannsókn benda til þess að miðlungsmikil til veruleg skerðing á lifrastarfsemi hafi takmörkuð áhrif á útsetningu fyrir trametinibi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrastarfsemi þegar það er gefið eitt sér eða samhliða dabrafenibi.

Sjúklingar af öðrum kynstofnum en hvítum

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun trametinibs hjá sjúklingum af öðrum kynstofnum en hvítum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun upphafsskammta hjá sjúklingum >65 ára. Skammta getur þurft að aðlaga oftar (sjá töflur 1 og 2 hér að framan) hjá sjúklingum >65 ára (sjá kafla 4.8).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun trametinib taflna hjá börnum og unglingum (<18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir. Í rannsóknum hjá ungum dýrum hafa komið fram aukaverkanir af trametinibi sem ekki hafa komið fram hjá fullorðnum dýrum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Trametinib skal taka inn um munn með fullu glasi af vatni. Hvorki má tyggja né mylja töflurnar og taka skal þær án fæðu, a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð.

Mælt er með því að skammturinn af trametinibi sé tekinn á svipuðum tíma dag hvern. Þegar trametinib og dabrafenib eru tekin samhliða skal taka sólarhringsskammtinn af trametinibi, sem tekinn er einu sinni á dag, á sama tíma á hverjum degi annaðhvort með morgun- eða kvöldskammtinum af dabrafenibi.

Ef sjúklingur kastar upp eftir töku trametinibs skal hann ekki taka skammtinn aftur og taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib varðandi upplýsingar um lyfjagjöf við samhliðanotkun með trametinibi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar trametinib er gefið samhliða dabrafenibi verður að leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib áður en meðferð er hafin. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib varðandi nánari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarráðstafanir í tengslum við meðferð með dabrafenibi.

BRAF V600-próf

Verkun og öryggi trametinibs hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með sortuæxli sem reynst hafa neikvæð við prófun fyrir BRAF V600-stökkbreytingu.

Meðferð með trametinibi einu sér borin saman við BRAF-hemla

Einlyfjameðferð með trametinibi hefur ekki verið borin saman við BRAF-hemil í klínískri rannsókn hjá sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum, með BRAF V600-stökkbreytingu. Samkvæmt samanburði milli víxlrannsóknna benda upplýsingar um heildarlifun og lifun án versnunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)) til svipaðrar virkni trametinibs og BRAF-hemla; heildarsvörunartíðni var hins vegar lægri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með trametinibi en þeim sem fengu meðferð með BRAF-hemlum.

Samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi hjá sjúklingum með sortuæxli sem sjúkdómsversnun hefur orðið hjá við fyrri meðferð með BRAF-hemli

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum á samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi sem sjúkdómsversnun hefur orðið hjá við fyrri meðferð með BRAF-hemli. Þessar niðurstöður sýna að verkun samhliðameðferðarinnar er minni hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Því skal íhuga aðra meðferðarmöguleika áður en samhliðameðferðin er hafin hjá þessu þýði sem áður hefur fengið meðferð með BRAF-hemli. Röðun meðferða eftir sjúkdómsversnun á meðferð með BRAF-hemli hefur ekki verið ákvörðuð.

Nýir illkynja sjúkdómar

Nýir illkynja sjúkdómar, í húð og ekki í húð, geta komið fram þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi.

Illkynja sjúkdómar í húð

Flöguþekjukrabbamein í húð (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC)

Greint hefur verið frá tilvikum flöguþekjukrabbameins í húð (þ.m.t. hyrni- og þyrnifrumuæxli [keratoacanthoma]) hjá sjúklingum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi. Tilvik flöguþekjukrabbameins í húð hafa verið meðhöndluð með brotnámi og ekki hefur þurft að breyta meðferð. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib (kafla 4.4).

Ný frumsortuæxli

Greint hefur verið frá nýjum frumsortuæxlum hjá sjúklingum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi. Hægt er að meðhöndla ný frumsortuæxli með brotnámi og ekki þarf að breyta meðferð. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib (kafla 4.4).

Illkynja sjúkdómar ekki í húð

Samkvæmt verkunarmáta getur dabrafenib aukið hættu á illkynja sjúkdómum ekki í húð þegar RAS stökkbreytingar eru til staðar. Þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib (kafla 4.4). Ekki þarf að breyta skömmtum trametinibs vegna illkynja sjúkdóma sem eru jákvæðir fyrir RAS stökkbreytingu þegar það er notað samhliða dabrafenibi.

Blæðingar

Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingar og banvænar blæðingar, hafa átt sér stað hjá sjúklingum á meðferð með trametiníbi einu sér og samhliða dabrafeníbi (sjá kafla 4.8). Ekki hefur verið sýnt fram á möguleikann á þessum aukaverkunum hjá sjúklingum með fáar blóðflögur (<75.000) því slíkir sjúklingar voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Hætta á blæðingum getur aukist við samhliðanotkun blóðflöguhemjandi eða segavarnandi lyfja. Ef blæðingar eiga sér stað skal meðhöndla sjúklinga samkvæmt klínískum ábendingum.

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá skerðingu á útfallsbroti vinstri slegils af völdum trametiníbs þegar það er notað eitt sér eða samhliða dabrafeníbi (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum var miðgildi tíma að upphafi fyrsta tilviks starfstruflunar vinstri slegils, hjartabilunar og skerðingar á útfallsbroti vinstri slegils 2 til 5 mánuðir.

Gæta skal varúðar við notkun trametiníbs hjá sjúklingum með skerta starfsemi í vinstri slegli. Sjúklingar með starfstruflun í vinstri slegli, hjartabilun í NYHA flokki II, III eða IV, brátt kransæðaheilkenni á síðustu 6 mánuðum, hjartsláttartruflanir af klínískri þýðingu sem ekki hefur náðst stjórn á og háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum; öryggi notkunar hjá þessum hópi er því ekki þekkt. Meta skal útfallsbrot vinstri slegils hjá öllum sjúklingum áður en meðferð með trametiníbi er hafin, einum mánuði eftir að meðferð er hafin og síðan á u.þ.b. 3 mánaða fresti meðan á meðferð stendur (sjá upplýsingar um aðlögun skammta í kafla 4.2).

Greint hefur verið frá einstaka tilvikum bráðrar, verulegrar starfstruflunar í vinstri slegli af völdum hjartavöðvabólgu hjá sjúklingum á samhliðameðferð með trametiníbi og dabrafeníbi. Fullur bati kom fram þegar meðferð var hætt. Læknar skulu vera á verði gagnvart hugsanlegri hjartavöðvabólgu hjá sjúklingum sem fá ný eða versnandi einkenni frá hjarta.

Hiti

Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun trametiníbs einu sér og samhliða dabrafeníbi (sjá kafla 4.8). Tíðni og alvarleiki hita aukast við samhliðameðferð (sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib, kafla 4.4). Hjá sjúklingum á meðferð með trametiníbi samhliða dabrafeníbi geta svæsin kuldaþrollur, vöðvaskortur og lághrýstingur sem í sumum tilvikum getur leitt til bráðrar vanstarfsemi nýrna (acute renal insufficiency), fylgt hitanum.

Gera skal hlé á meðferð (með trametiníbi sem einlyfjameðferð, og með bæði trametiníbi og dabrafeníbi ef um samsetta meðferð er að ræða) ef hiti sjúklings er $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (sjá kafla 5.1). Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu. Hefja má meðferð á ný þegar hitinn er gengin yfir. Ef hitanum fylgja önnur svæsin teikn eða einkenni á að hefja meðferð á ný með minni skammti þegar hitinn er gengin yfir og eftir því sem er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.2).

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá blóðþrýstingshækkunum í tengslum við notkun trametiníbs, einu sér og samhliða dabrafeníbi, hjá sjúklingum með eða án háþrýstings fyrir (sjá kafla 4.8). Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð með trametiníbi stendur, ásamt hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð ef við á.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Í III. stigs rannsókn fengu 2,4% (5/211) sjúklinga sem fengu meðferð með trametinibi einu sér millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu. Leggja þurfti alla sjúklingana 5 inn á sjúkrahús. Miðgildi tíma að fyrstu einkennum millivefslungnasjúkdóms eða lungnabólgu var 160 dagar (á bilinu: 60 til 172 dagar). Í rannsóknnum MEK115306 og MEK116513 fengu <1% (2/209) og 1% (4/350), tilgreint í sömu röð, sjúklinga á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi lungnabólgu eða millivefslungnasjúkdóm (sjá kafla 4.8).

Hætta skal notkun trametinibs hjá sjúklingum ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Meðferð með trametinibi skal endanlega hætt hjá sjúklingum sem greinast með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu (sjá kafla 4.2). Ef trametinib er notað samhliða dabrafenibi má halda meðferð með dabrafenibi áfram með sama skammti.

Sjónskerðing

Sjúkdómar er tengjast sjóntruflunum, þ.m.t. los á þekjuvef sjónpurpura og sjónubláæðalokun geta komið fram við notkun trametinibs einu sér og við samhliða notkun með dabrafenibi. Greint hefur verið einkennum svo sem þokusýn, skertri sjónskerpu og öðrum sjóntruflunum í klínískum rannsóknnum með trametinibi (sjá kafla 4.8). Einnig hefur verið greint frá æðahjúpsbólgu og litu- og brárkleggjabólgu (iridocyclitis) hjá sjúklingum á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi í klínískum rannsóknnum.

Notkun trametinibs er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með sögu um sjónubláæðalokun. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi notkunar trametinibs hjá einstaklingum með áhættuþætti tengda sjónubláæðalokun, þ.m.t. gláku eða hækkaðan augnþrýsting sem ekki svarar meðferð, háþrýsting sem ekki svarar meðferð, sykursýki sem ekki svarar meðferð eða sögu um heilkenni ofseigju eða of mikillar blóðstorknunar.

Ef sjúklingar greina frá nýjum sjóntruflunum svo sem skertri miðsjón, þokusýn eða sjóntapi á einhverjum tímapunkti meðan á meðferð með trametinibi stendur er mælt með því að leitað sé eftir mati augnlæknis án tafar. Ef los á þekjuvef sjónpurpura greinist skal fylgja leiðbeiningum um skammtabreytingar fyrir trametinib í töflu 3 (sjá kafla 4.2). Ef æðahjúpsbólga greinist er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib, kafla 4.4. Hjá sjúklingum sem greinast með sjónubláæðalokun skal meðferð með trametinibi endanlega hætt. Ekki þarf að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi eftir greiningu á sjónubláæðalokun eða losi á þekjuvef sjónpurpura. Ekki þarf að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi eftir greiningu á æðahjúpsbólgu.

Útbrot

Útbrot hafa komið fram hjá um 60% sjúklinga í rannsóknnum á meðferð með trametinibi einu sér og hjá um 24% sjúklinga þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Meirihluti þessara tilvika voru á stigi 1 eða 2 og hvorki þurfti að gera hlé á skömmtun né að minnka skammta.

Rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem taka trametinib eitt sér eða samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.8). Í sumum tilvikum gátu sjúklingar haldið áfram að taka trametinib. Í alvarlegri tilvikum var innlögð á sjúkrahús, meðferðarhlé eða endanleg meðferðarstöðvun trametinibs eða samhliðameðferðar trametinibs og dabrafenibs, nauðsynleg. Framkvæma skal viðeigandi klínískt mat ef fram koma vísbendingar um eða einkenni rákvöðvalýsu og veita meðferð eftir því sem við á.

Nýrnabilun

Greint hefur nýrnabilun hjá sjúklingum á meðferð með trametiníbi samhliða dabrafeníbi í klínískum rannsóknum. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib (kafla 4.4).

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum á meðferð með trametiníbi samhliða dabrafeníbi í klínískum rannsóknum. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib (kafla 4.4).

Áhrif á lifur

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur í klínískum rannsóknum á meðferð með trametiníbi einu sér og samhliða dabrafeníbi (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með lifrarstarfsemi á fjögurra vikna fresti í 6 mánuði eftir að meðferð með trametiníbi er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð með trametiníbi einu sér eða samhliða dabrafeníbi. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi samkvæmt klínískum ábendingum.

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem umbrot og útskilnaður með galli eru aðalbrothvarfsleiðir trametiníbs skal gæta varúðar við gjöf þess hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Segamyndun í djúpbláæðum (deep vein thrombosis)/lungnasegarek

Lungnasegarek eða segamyndun í djúpbláæðum geta komið fram þegar trametinib er notað eitt sér eða samhliða dabrafeníbi. Ef sjúklingar fá einkenni lungnasegareks eða segamyndunar í djúpbláæðum, svo sem mæði, brjóstverk eða þrota á hand- eða fótleggjum, skulu þeir tafarlaust leita læknaaðstoðar. Stöðva skal meðferð með trametiníbi og dabrafeníbi endanlega ef um er að ræða lífshættulegt lungnasegarek.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (severe cutaneous adverse reactions (SCARs)), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og lyfjaútbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, meðan á samhliðameðferð með dabrafeníbi/trametiníbi stóð. Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og að hafa náð eftirlit með húðviðbrögðum. Ef teikn eða einkenni sem benda til alvarlegra húðviðbragða koma fram skal stöðva meðferð með dabrafeníbi og trametiníbi.

Meltingarfærasjúkdómar

Greint hefur verið frá ristilbólgu og gatmyndun í meltingarfærum, þar með talið banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með trametiníbi einu sér og samhliða dabrafeníbi (sjá kafla 4.8). Gæta skal varúðar við meðferð með trametiníbi einu sér eða samhliða dabrafeníbi hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir gatmyndun í meltingarfærum, þar með talið sögu um sarpbólgu, meinvörp í meltingarvegi og samhliða notkun lyfja sem fylgir þekkt hætta á gatmyndun í meltingarfærum.

Sarklíki

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarklíkis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með trametiníbi ásamt dabrafeníbi, einkum í húð, lungum, augum og eitlum. Í meirihluta tilvika var meðferð með trametiníbi og dabrafeníbi haldið áfram. Ef sarklíki greinist skal íhuga viðeigandi meðferð. Mikilvægt er að mistúlka ekki mat á framvindu sarklíkis.

Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Við notkun lyfsins eftir markaðssetningu hefur komið fram eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (HLH) hjá sjúklingum í meðferð með trametiníbi samhliða dabrafeníbi. Gæta skal varúðar þegar trametiníbi er gefið samhliða dabrafeníbi. Hætta skal meðferð með trametiníbi og dabrafeníbi og hefja meðferð við eitil- og traffrumnageri, ef greining eitil- og traffrumnagers með rauðkornaáti er staðfest.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni, sem getur verið banvænt, hefur verið tengt við notkun trametiníbs samhliða dabrafeníbi (sjá kafla 4.8). Áhættuþættir æxlislýsuheilkennis eru meðal annars mikil æxlisbyrði, langvarandi vanstarfsemi nýrna sem er fyrir, þvagþurrð, vökvaskortur, lágþrýstingur og súrt þvag. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum með áhættuþætti æxlislýsuheilkennis og íhuga skal fyrirbyggjandi vökvagjöf. Meðhöndla skal æxlislýsuheilkenni tafarlaust, eins og klínískt á við.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á trametiníbi

Þar sem trametiníbi er umbrotið aðallega með acetýlsviptingu fyrir tilstilli vatnsrjúfandi ensíma (t.d. karboxýlesterasa) er ólíklegt að lyfjahvörf þess verði fyrir áhrifum af völdum annarra lyfja vegna milliverkana tengdum umbrotum (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að útiloka milliverkanir lyfja fyrir tilstilli þessara vatnsrjúfandi ensíma, sem gætu haft áhrif á útsetningu fyrir trametiníbi.

Trametiníbi er *in vitro* hvarfefni útflæðisferjunnar P-gp. Þar sem ekki er hægt að útiloka að öflug hömlun á P-gp í lifur geti valdið aukinni þéttni trametiníbs skal gæta varúðar þegar trametiníbi er notað samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar P-gp (t.d. verapamil, ciclosporin, ritonavir, kínidín, itraconazol).

Áhrif trametiníbs á önnur lyf

Samkvæmt *in vitro* og *in vivo* upplýsingum er ólíklegt að trametiníbi hafi veruleg áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja með milliverkunum við CYP-ensím eða ferjur (sjá kafla 5.2). Trametiníbi getur hindrað hvarfefni BCRP (t.d. pítavastatín) tímabundið í meltingarvegi, en þetta er hægt að lágmarka með því að gefa lyfin ekki á sama tíma (með 2 klst. millibili).

Samkvæmt klínískum upplýsingum er ekki búist við því að virkni hormónagetnaðarvarna minnki við samhliðanotkun með trametiníbi einu sér (sjá kafla 5.2).

Samhliða meðferð með dabrafeníbi

Sjá kafla 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafeníbi varðandi milliverkanir þegar trametiníbi er notað samhliða dabrafeníbi.

Áhrif fæðu á trametiníbi

Sjúklingar skulu taka trametiníbi eitt sér eða samhliða dabrafeníbi a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir máltíð vegna áhrifa fæðu á frásog trametiníbs (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá konum

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að nota örugga tegund getnaðarvarna meðan á meðferð með trametinibi stendur og í 16 vikur eftir að henni er hætt.

Notkun samhliða dabrafenibi getur dregið úr verkun hormónagetnaðarvarnarlyfja og því skal nota aðra tegund getnaðarvarnar, eins og hindrandi getnaðarvörn, þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib.

Meðganga

Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi samanburðarrannsóknir með trametinibi hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Trametinib skal ekki gefa barnshafandi konum. Ef trametinib er notað á meðgöngu eða ef kona verður barnshafandi á meðan hún notar trametinib skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort trametinib skilst út í brjóstamjólk. Þar sem mörg lyf skiljast út í brjóstamjólk er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylking. Trametinib skal ekki gefa konum með barn á brjósti. Taka skal ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstagjöf eða hætta notkun trametinibs, að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir konuna.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun trametinibs einu sér eða samhliða dabrafenibi hjá mönnum. Engar frjósemisrannsóknir hafa verið gerðar hjá dýrum, en aukaverkanir hafa komið fram í æxlunarfærum kvendýra (sjá kafla 5.3). Trametinib gæti skert frjósemi hjá mönnum.

Karlar sem nota trametinib samhliða dabrafenibi

Fram hafa komið áhrif á sæðismyndun hjá dýrum sem fengu dabrafenib. Upplýsa skal karla á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi um hugsanlega hættu á skertri sæðismyndun, sem getur verið óafturkræf. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Trametinib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklings og aukaverkanamynstrið við mat á hæfni sjúklings til að framkvæma verk sem krefjast dómgreindar, hreyfifærni og vitsmunalegrar færni. Benda skal sjúklingum á að þreyta, sundl og augnvandamál geti hugsanlega haft áhrif á hæfni til slíkra verka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggi meðferðar með trametinibi einu sér hefur verið metin hjá sameinaða öryggisþýðinu sem var 329 sjúklingar með óskurðtækt sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eða með meinvörpum sem fengu meðferð með trametinibi 2 mg einu sinni á dag í rannsóknunum MEK114267, MEK113583 og MEK111054. Af þessum sjúklingum fengu 211 meðferð við sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu í slembuðu, opnu, III. stigs rannsókninni MEK114267 (METRIC) (sjá kafla 5.1). Algengustu aukaverkanir (tíðni $\geq 20\%$) trametinibs voru útbrot, niðurgangur, þreyta, bjúgur á útlimum, ógleði og húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform).

Lagt hefur verið mat á öryggi trametinibs samhliða dabrafenibi hjá sameinaða öryggisþýðinu sem var 1.076 sjúklingar með óskurðtækt sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eða með meinvörpum, III. stigs sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eftir algert brottmál æxlis (viðbótarmeðferð) og langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem fékk meðferð með trametinibi 2 mg einu sinni á dag og dabrafenibi 150 mg tvisvar á dag. Af þessum sjúklingum fengu 559 meðferð með báðum lyfjunum samhliða við sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu í tveimur slembuðum III. stigs rannsóknum, MEK115306 (COMBI-d) og MEK116513 (COMBI-v), 435 fengu meðferð með báðum lyfjunum samhliða sem viðbótarmeðferð við III. stigs sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eftir algert brottmál æxlis í slembuðu III. stigs rannsókninni BRF115532 (COMBI-AD) og 82 fengu meðferð með báðum lyfjunum samhliða við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með BRAF V600-stökkbreytingu í II. stigs rannsókn BRF113928 með mörgum hópum (multi-cohort) og án slembiröðunar (sjá kafla 5.1).

Algengustu aukaverkanir (tíðni $\geq 20\%$) við meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi voru: hiti, þreyta, ógleði, kuldahrollur, höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, liðverkir og útbrot.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast trametinibi, sem fengnar eru úr klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér að neðan fyrir meðferð með trametinibi einu sér (tafla 4) og trametinibi samhliða dabrafenibi (tafla 5).

Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokkum.

Eftirfarandi skilgreiningar hafa verið notaðar við tíðniflokkun:

Mjög algengar $\geq 1/10$

Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Koma örsjaldan fyrir $\leq 1/10.000$

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tíðniflokkun er gerð samkvæmt heildartíðni í upplýsingum úr klínískum rannsóknum. Innan hvers tíðniflokks er aukaverkununum raðað eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

Tafla 4 Aukaverkanir við meðferð með trametinibi einu sér

Líffæraflokkur	Tíðni (öll alvarleikastig)	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Hárslíðursbólga
		Naglgerðisbólga
		Húðbeðsbólga
		Graftarbólútbrot
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi ^a
Efnaskipti og næring	Algengar	Vökvaskortur
Taugakerfi	Algengar	Útlægur taugakvilli (þ.m.t. skyn- og hreyfitaugakvilli)
Augu	Algengar	Þokusýn
		Bjúgur umhverfis augu
		Sjónskerðing
	Sjaldgæfar	Æðu- og sjónukvilli
		Doppubjúgur
		Sjónulos
		Sjónubláæðalokun

Hjarta	Algengar	Starfstruflun í vinstri slegli
		Minnkað útfallsbrot
		Hægtaktur
	Sjaldgæfar	Hjartabilun
Æðar	Tíðni ekki þekkt	Gáttasleglarof ^b
	Mjög algengar	Háþrýstingur
	Algengar	Blæðing ^c
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Vessabjúgur
	Algengar	Hósti
	Sjaldgæfar	Mæði
	Algengar	Lungnabólga (pneumonitis)
Meltingarfæri	Mjög algengar	Millivefslungnasjúkdómur
		Niðurgangur
		Ógleði
		Uppköst
		Hægðatregða
		Kviðverkir
		Munnþurrkur
	Algengar	Munnbólga
	Sjaldgæfar	Gatmyndun í meltingarfærum
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Ristilbólga
		Útbrot
		Húðbólga sem líkist þrymlabólum
		Þurr húð
		Klái
	Algengar	Hármissir
		Roðapöt
		Handa-fótaheilkenni
		Sprungur í húð
		Þurr gróf húð
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
		Bjúgur á útlimum
		Hiti
	Algengar	Bjúgur í andliti
		Bólga í slímhúð
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Þróttleysi
	Algengar	Hækkun aspartat amínótransferasa
		Hækkun alanín amínótransferasa
		Hækkun alkalísks fosfataasa í blóði
		Hækkun kreatínkínasa í blóði

^a Getur komið fram með einkennum svo sem hita, útbrotum, hækkun lifrartransamínasa og sjóntruflunum.

^b Þar með talið algjört gáttasleglarof.

^c Aukaverkanir eru m.a. en ekki takmarkaðar við: blóðnasir, blóðhægðir, blæðing í tannholdi, blóð í þvagi og blæðing frá endaparmi, frá gyllinæð, maga, leggöngum, tárur, innankúpu og eftir aðgerðir.

Tafla 5 Aukaverkanir við meðferð með trametiníbi samhliða dabrafeníbi

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga
	Algengar	Þvagfærasýking
		Húðbeðsbólga
		Hárslíðursbólga
		Naglgerðisbólga
		Graftarbóluútbrot
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blóðrur og separ)	Algengar	Flöguþekjukrabbamein í húð ^a
		Totuvörtur ^b
		Ellivörtur (seborrhoeic keratosis)
	Sjaldgæfar	Ný frumsortuæxli ^c
Blóð og eitlar	Algengar	Húðsepar
		Daufkyrningafæð
		Blóðleysi
		Blóðflagnafæð
		Hvítfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi ^d
		Sarklíki
	Mjög sjaldgæfar	Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (HLH)
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Vökvaskortur
		Blóðnatríumlækkun
		Blóðfosfatlækkun
		Blóðsykurshækkun
Taugakerfi	Tíðni ekki þekkt	Æxlislýsuheilkenni
	Mjög algengar	Höfuðverkur
		Sundl
	Algengar	Útlægur taugakvilli (þ.m.t. skyn- og hreyfitaugakvilli)
Augu	Algengar	Þokusýn
		Sjónskerðing
		Æðahjúpsbólga
	Sjaldgæfar	Æðu- og sjónukvilli
		Sjónulos
		Þjúgur umhverfis augu
Hjarta	Algengar	Minnkað útfallsbrot
	Sjaldgæfar	Gáttasleglarof ^e
		Hægtaktur
Æðar	Tíðni ekki þekkt	Hjartavöðvabólga
	Mjög algengar	Háþrýstingur
		Blæðing ^f
	Algengar	Lágþrýstingur
		Vessabjúgur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Mæði
	Sjaldgæfar	Lungnabólga (pneumonitis)

Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir ^g
		Hægðatregða
		Niðurgangur
		Ógleði
		Uppköst
	Algengar	Munnþurrkur
		Munnbólga
	Sjaldgæfar	Brisbólga
		Ristilbólga
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Gatmyndun í meltingarfærum
		Þurr húð
		Kláði
		Útbrot
		Roðapöt ^h
	Algengar	Húðbólga sem líkist þrymlabólum
		Geislunarhyrning (actinic keratosis)
		Nætursviti
		Siggmein (hyperkeratosis)
		Hárlos
		Handa-fótaheilkenni
		Sár á húð
		Ofsvitnun
		Spikfellsbólga (panniculitis)
		Sprungur í húð
		Ljósnaemi
	Sjaldgæfar	Bráður daufkyrningahúðkvilli
	Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni
		Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
		Útbreidd skinnflagningsbólga
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir
		Vöðvaverkir
		Verkir í útlimum
		Vöðvakrampar ⁱ
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Nýrnabilun
		Nýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
		Kuldahrollur
		Þröttleysi
		Bjúgur á útlimum
		Hiti
		Flensulík veikindi
	Algengar	Bólga í slímhúð
		Bjúgur í andliti

Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun alanín amínótransferasa
		Hækkun aspartat amínótransferasa
	Algengar	Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði
		Hækkun gamma-glutamyltransferasa
		Hækkun kreatínínasa í blóði
Upplýsingar um öryggi í MEK116513 eru almennt svipaðar og í MEK115306 en með eftirtöldum undantekningum: 1) Eftirtaldir aukaverkanir voru í hærri tíðniflokki samanborið við MEK115306: Vöðvakrampar (mjög algengar); nýrnabilun og vessabjúgur (algengar); bráð nýrnabilun (sjaldgæfar); 2) Eftirtaldir aukaverkanir hafa komið fyrir í MEK116513 en ekki í MEK115306: Hjartabilun, starfstruflun í vinstri slegli, millivefslungnasjúkdómur (sjaldgæfar); 3) Eftirtaldir aukaverkanir hafa komið fyrir í MEK116513 og BRF115532 en ekki í MEK115306 og BRF113928: Rákvöðvalýsa (sjaldgæfar). ^a Flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC): flöguþekjukrabbamein, flöguþekjukrabbamein í húð, flöguþekjukrabbamein á upprunalegum stað (in situ) (Bowens sjúkdómur) og hyrni- og þyrnifrumuæxli ^b Totuvörtur, totuvörtur á húð ^c Illkynja sortuæxli, illkynja sortuæxli með meinvörpum og flæðisortumein (superficial spreading melanoma) af III. stigi ^d Þar með talið lyfjaofnæmi ^e Þar með talið algjört gáttasleglarof ^f Blæðingar frá ýmsum stöðum, þ.m.t. innankúpublæðing og banvæn blæðing ^g Verkur í efri hluta kviðar og í neðri hluta kviðar ^h Roðapöt, útbreidd roðapöt ⁱ Vöðvakrampar, stirðleiki í beinagrindarvöðvum		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Nýir illkynja sjúkdómar

Nýir illkynja sjúkdómar, í húð og ekki í húð, geta komið fram þegar trametinib er notað samhliða dabrafenibi. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib.

Blæðingar

Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingar og banvænar blæðingar áttu sér stað hjá sjúklingum á meðferð með trametinibi einu sér og samhliða dabrafenibi. Flestar blæðingarnar voru vægar. Banvænar innankúpublæðingar áttu sér stað hjá <1% (8/1.076) sjúklinga í sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi. Miðgildi tíma þar til blæðingar áttu sér fyrst stað hjá þeim sem fengu samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi var 94 dagar í III. stigs rannsóknunum á sortuæxli og 75 dagar í rannsókninni á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð við krabbameini.

Hætta á blæðingum getur aukist við samhliðanotkun blóðflöguhemjandi eða segavarnandi lyfja. Ef blæðingar eiga sér stað skal meðhöndla sjúklinga samkvæmt klínískum ábendingum (sjá kafla 4.4).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá minnkun á útfallsbroti vinstri slegils af völdum trametinibs þegar það er notað eitt sér eða samhliða dabrafenibi. Í klínískum rannsóknum var miðgildi tíma að fyrsta tilviki starfstruflunar vinstri slegils, hjartabilunar og minnkunar á útfallsbroti vinstri slegils 2 til 5 mánuðir. Greint var frá minnkun á útfallsbroti vinstri slegils hjá 6% (65/1.076) sjúklinga í sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi, þar sem flest tilvikin voru einkennalaus og gengu til baka. Sjúklingar með minna útfallsbrot vinstri slegils en lægstu mörk eðlilegra hefðbundinna gilda tóku ekki þátt í klínískum rannsóknum á trametinibi. Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta skert starfsemi vinstri slegils (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hiti

Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun trametinibs einu sér og samhliða dabrafenibi. Tíðni og alvarleiki hita aukast hins vegar við samhliðameðferð. Vísað er í kafla 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib.

Aukaverkanir á lifur

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur í klínískum rannsóknum á meðferð með trametinibi einu sér og samhliða dabrafenibi. Algengustu aukaverkanir á lifur voru hækkun ALAT og ASAT og flestar voru þær á stigi 1 eða 2. Við meðferð með trametinibi einu sér komu yfir 90% þessara aukaverkana á lifur fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Aukaverkanir á lifur greindust í klínískum rannsóknum með eftirliti á fjögurra vikna fresti. Mælt er með því að sjúklingar í meðferð með trametinibi einu sér láti fylgjast með lifrarstarfsemi á fjögurra vikna fresti í 6 mánuði. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi samkvæmt klínískum leiðbeiningum (sjá kafla 4.4).

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá blóðþrýstingshækkunum í tengslum við notkun trametinibs einu sér og samhliða dabrafenibi, hjá sjúklingum með eða án háþrýstings fyrir. Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð með trametinibi stendur, ásamt hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð ef við á (sjá kafla 4.4).

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Sjúklingar í meðferð með trametinibi eða samhliða dabrafenibi geta fengið millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu. Hætta skal notkun trametinibs hjá sjúklingum ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Meðferð með trametinibi skal endanlega hætt hjá sjúklingum sem greinast með meðferðartengdan millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu (pneumonitis) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Sjónskerðing

Sjúkdómar er tengjast sjóntruflunum, þ.m.t. los á þekjuvef sjónpurpura og sjónubláæðalokun hafa komið fram við notkun trametinibs. Greint hefur verið frá einkennum svo sem þokusýn, skertri sjónskerpu og öðrum sjóntruflunum í klínískum rannsóknum með trametinibi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Útbrot

Útbrot hafa komið fram hjá um 60% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfinu einu sér og hjá um 24% sjúklinga í rannsóknum á samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi hjá sameinaða öryggisþýðinu. Meirihluti þessara tilvika voru á stigi 1 eða 2 og hvorki þurfti að gera hlé á skömmtun né minnka skammta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem taka trametinib eitt sér eða samhliða dabrafenibi. Framkvæma skal viðeigandi klínískt mat ef fram koma vísbendingar um eða einkenni rákvöðvalýsu og veita meðferð eftir því sem við á (sjá kafla 4.4).

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu við samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib.

Nýrnabilun

Greint hefur verið frá nýrnabilun við samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í III. stigs rannsóknum með trametinibi hjá sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum (n=211), voru 49 sjúklingar (23%) ≥ 65 ára og 9 sjúklingar (4%) voru ≥ 75 ára. Hlutfall einstaklinga sem fengu aukaverkanir og alvarlegar aukaverkanir var svipað hjá sjúklingum < 65 ára og þeim sem voru ≥ 65 ára. Líkur á aukaverkunum sem leiddu til þess að meðferð var endanlega hætt, skammtar minnkaðir eða hlé gert á meðferð voru meiri hjá sjúklingum ≥ 65 ára.

Hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi (n=1.076) voru 265 sjúklingar (25%) ≥ 65 ára; 62 sjúklingar (6%) voru ≥ 75 ára. Hlutfall sjúklinga sem fékk aukaverkanir var svipað hjá þeim sem voru < 65 ára og þeim sem voru ≥ 65 ára í öllum rannsóknum. Sjúklingar ≥ 65 ára voru líklegri til að fá alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð með lyfinu endanlega, minnka þurfti skammta eða gera hlé á meðferð en þeir sem voru < 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun trametinibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi hjá sjúklingum með meinvörp í heila

Lagt hefur verið mat á öryggi og verkun samhliðameðferðar með trametinibi og dabrafenibi í opinni, II. stigs rannsókn með mörgum hópum (multi-cohort) hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu sem myndað hefur meinvörp í heila. Upplýsingarnar um öryggi sem komu fram hjá þessum sjúklingum virðast vera í samræmi við samþætту upplýsingarnar um öryggi fyrir samhliðameðferðina.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum á meðferð með trametinibi einu sér var greint frá ofskömmun fyrir slysi í einu tilviki, stökum 4 mg skammti. Ekki var greint frá neinum aukaverkunum eftir ofskömmun í þessu tilviki. Í klínískum rannsóknum á samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi greindu 11 sjúklingar frá ofskömmun trametinibs (4 mg). Ekki var greint frá neinum alvarlegum aukaverkunum. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmun. Ef ofskömmun verður skal sjúklingur fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, MEK-hemlar, ATC-flokkur: L01EE01

Verkunarháttur

Trametinib er afturkræfur, mjög sértækur, stýrilnæmur (allosteric) hemill á virkjun kínasa 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK 1)) og MEK 2 og kínasavirkni. MEK-prótein eru hlutar utanfrumuboðefnistengds kínasaferlis (ERK). Í sortuæxlum og öðrum krabbameinum er þetta ferli oft virkjað af stökkbreyttum formum BRAF, sem virkja MEK. Trametinib hindrar virkjun BRAF á MEK og hindrar virkni MEK-kínasa. Trametinib hindrar vöxt BRAF V600-stökkbreyttra frumulína sortuæxlisins og æxliseyðandi virkni kemur fram í dýralíkönunum fyrir BRAF V600-stökkbreytt sortuæxli.

Samhliðameðferð með dabrafenibi

Dabrafenib er hemill á RAF kínasa. Æxlisvaldandi stökkbreytingar á BRAF leiða til óskilyrtrar virkunar á RAS/RAF/MEK/ERK ferlinum. Trametinib og dabrafenib hamla tveimur kínösum í þessum ferli, MEK og RAF og þ.m.t. veitir samsetning þeirra samhliða hömlun á ferilinn. Samsetning trametinibs og dabrafenibs hefur sýnt verkun gegn æxlum á sortuæxlisfrumulínur með BRAF V600-stökkbreytingu *in vitro* og seinkar framkomu ónæmis *in vivo* á ósamgena græðlingum sortuæxlis með BRAF V600-stökkbreytingu.

Greining á stöðu BRAF-stökkbreytinga

Áður en notkun trametinibs eða samhliða dabrafenibi hefst verður að staðfesta BRAF V600-stökkbreytingu í æxli sjúklings með viðurkenndu prófi.

Í klínískum rannsóknum var gerð miðlæg prófun fyrir BRAF V600-stökkbreytingu með notkun BRAF-stökkbreytingarprófs á nýjasta æxlissýninu sem til var. Frumæxli eða æxli úr meinvarpi voru athuguð með viðurkenndu pólýmerasakeðjuhvarfaprófi (PCR) sem þróað var af Response Genetics Inc. Prófið var sérstaklega hannað til að aðgreina stökkbreytingarnar V600E og V600K. Eingöngu sjúklingar með æxli jákvæð gagnvart BRAF-stökkbreytingunum V600E eða V600K voru hæfir til þátttöku í rannsókninni.

Síðan voru sýni allra sjúklinga endurprófuð með viðurkenndu CE-merktu bioMerieux (bMx) THxID BRAF-prófinu. bMx THxID BRAF-prófið er samsætusértækt pólýmerasakeðjuhvarf gert á DNA sem einangrað er úr FFPE-æxlisvef. Prófið var hannað til að greina BRAF-stökkbreytingarnar V600E og V600K með miklu næmi (niður í 5% V600E- og V600K-raðir í bakgrunni villigerðarraðar með notkun DNA úr FFPE-vef). Forklínískar og klínískar rannsóknir með afturskyggnri tvístefnu Sanger-raðgreiningu hafa sýnt að prófið greinir einnig sjaldgæfari BRAF-stökkbreytingar V600D og V600E/K601E, með minna næmi. Af sýnunum úr forklínísku og klínísku rannsóknum (n=876), sem voru jákvæð gagnvart stökkbreytingu samkvæmt THxID BRAF-prófinu og voru síðan greind með viðmiðunaraðferðinni, reyndist sértækni prófsins vera 94%.

Lyfhrif

Trametinib lækkaði þéttni fosforýleraðs ERK í frumulínum sortuæxla með BRAF-stökkbreytingu og líkönunum ósamgena sortuæxla.

Hjá sjúklingum með sortuæxli, jákvæð fyrir BRAF- og NRAS-stökkbreytingu, leiddi gjöf trametinibs til skammtaháðra breytinga á lífmerkjum æxla, þ.m.t. hindrun fosforýleraðs ERK, hindrun Ki67 (merki frumufjölgunar) og aukningu p27 (merki stýrðs frumudauða). Meðalþéttni trametinibs sem kom fram eftir endurtekna gjöf 2 mg einu sinni á dag er hærri en forklíníska markþéttin á 24 klst. skammtatímabilinu, sem veldur þannig varanlegri hindrun MEK-ferilsins.

Verkun og öryggi

Sortuæxli, óskurðtæk eða með meinvörpum

Í klínískum rannsóknum voru aðeins rannsakaðir sjúklingar með sortuæxli í húð. Verkun hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með sortuæxli í augum eða slímhúð.

• Trametinib samhliða dabrafenibi

Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun og öryggi ráðlagðs skammts af trametinibi (2 mg einu sinni á dag) samhliða dabrafenibi (150 mg tvisvar á dag) til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sortuæxli, óskurðtæk eða með meinvörpum, með BRAF V600-stökkbreytingu, var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum og einni I./II. stigs stuðningsrannsókn.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 var III. stigs, slembuð, tvíblinduð rannsókn þar sem borin var saman samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi og meðferð með dabrafenibi og lyfleysu sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með sortuæxli í húð með BRAF V600E/K-stökkbreytingu, óskurðtækt (stig IIIC) eða með meinvörpum (stig IV). Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)), með mikilvæga aukaendapunktinn heildarlifun. Einstaklingarnir voru flokkaðir eftir magni laktatdehýdrógenasa (> efri mörk eðlilegra gilda samanborið við ≤ eðlileg efri mörk) og BRAF stökkbreytingu (V600E samanborið við V600K).

Samtals 423 einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort samhliðameðferðina (N=211) eða dabrafenib (N=212). Flestir einstaklingarnir voru af hvíta kynstofninum (>99%) og karlar (53%), miðgildi aldurs var 56 ár (28% voru ≥65 ára). Meirihluti einstaklinganna var með sjúkdóm á stigi IVM1c (67%). Flestir einstaklingarnir voru með laktatdehýdrógenasa ≤ eðlileg efri mörk (65%). Staða ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnikvarða var 0 (72%) og sjúkdómur í innyflum (73%) við grunnlínu. Meirihluti einstaklinganna var með BRAF V600E-stökkbreytingu (85%). Einstaklingar með meinvörp í heila voru ekki teknir inn í rannsóknina.

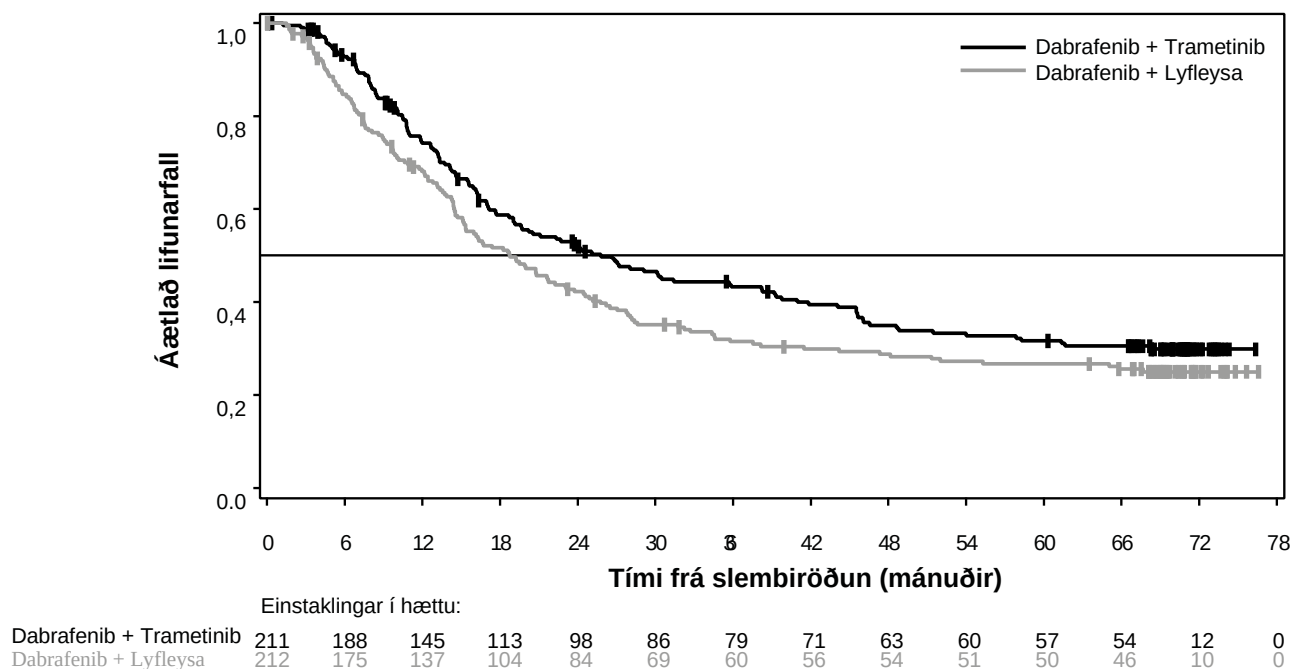
Miðgildi heildarlifunar og mat á 1 árs, 2 ára, 3 ára, 4 ára og 5 ára lifunarhlutfalli kemur fram í töflu 6. Í greiningu á 5 ára heildarlifun er miðgildi heildarlifunar fyrir samhliðameðferð u.þ.b. 7 mánuðum lengra en fyrir dabrafenib einlyfjameðferð (25,8 mánuðir samanborið við 18,7 mánuði) þar sem 5 ára lifunarhlutfall var 32% fyrir samhliðameðferð og 27% fyrir dabrafenib einlyfjameðferð (tafla 6, mynd 1). Jafnvægi virðist komast á Kaplan-Meier feril fyrir heildarlifun á bilinu 3 til 5 ár (sjá mynd 1). Heildarlifunarhlutfall eftir 5 ár var 40% (95% CI: 31,2; 48,4) fyrir samhliðameðferð samanborið við 33% (95% CI: 25,0; 41,0) fyrir dabrafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með eðlilegt upphafsgildi laktatdehýdrógenasa, og 16% (95% CI: 8,4; 26,0) fyrir samhliðameðferð samanborið við 14% (95% CI: 6,8; 23,1) fyrir dabrafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hækkað upphafsgildi dehýdrógenasa.

Tafla 6 Niðurstöður fyrir heildarlifun í rannsókn MEK115306 (COMBI-d)

	Greining á heildarlifun (lokadagsetning: 12. janúar 2015)		Greining á 5 ára heildarlifun (lokadagsetning: 10. desember 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)
Fjöldi sjúklinga				
Létust (tilvik), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Mat á heildarlifun (mánuðir)				
Miðgildi (95% CI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-gildi	0,011		NA	
Mat á heildarlifun, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)	
Eftir 1 ár	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Eftir 2 ár	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Eftir 3 ár	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Eftir 4 ár	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Eftir 5 ár	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR= Ekki náð, NA = Á ekki við

Mynd 1 Ferill fyrir heildarlifun samkvæmt Kaplan-Meier fyrir rannsókn MEK115306 (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT))



Breyting til batnaðar fyrir aðalendapunkt lifunar án framgangs sjúkdóms viðhélst í 5 ár fyrir samhliðameðferð samanborið við dabrafenib einlyfjameðferð. Breyting til batnaðar fyrir heildar-svörunartíðni (ORR) kom einnig fram og lengri svörun (DoR) kom fram við samhliðameðferð samanborið við dabrafenib einlyfjameðferð (tafla 7).

Tafla 7 Niðurstöður varðandi verkun fyrir rannsókn MEK115306 (COMBI-d)

	Frumgreining (lokadagsetning: 26. ágúst 2013)		Uppfærð greining (lokadagsetning: 12. janúar 2015)		5 ára greining (lokadagsetning: 10. desember 2018)	
Endapunktur	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)
PFS^a						
Versnandi sjúkdómur eða dauði, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Miðgildi PFS (mánuðir) (95% CI)	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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P gildi	0,035		<0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95% CI)	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)
ORR munur (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P gildi	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (mánuðir) Miðgildi (95% CI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4;19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
a – Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) (samkvæmt mati rannsakandans) b – Heildarsvörunartíðni = Heildarsvörun + Hlutasvörun c – Svörunarlengd d – Þegar skýrslan var gerð var meirihluti (≥59%) svara sem metin voru af rannsakanda enn í gangi e – Munur á heildarsvörunartíðni byggt á niðurstöðum varðandi heildarsvörunartíðni, ekki námundað f – Uppfærð greining var ekki fyrirframátluð og p-gildi var ekki leiðrétt fyrir endurteknum prófunum NR = Ekki náð NA = Á ekki við						

MEK116513 (COMBI-v):

Rannsókn MEK116513 var 2-arma, slembuð, opin, III. stigs rannsókn þar sem samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi var borin saman við meðferð með vemurafenibi einu sér við sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu, óskurðtæku eða með meinvörpum. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlifun, með mikilvæga aukaendapunktinn lifun án framgangs sjúkdóms. Einstaklingarnir voru flokkaðir eftir magni laktatdehýdrógenasa (> efri mörk eðlilegra gilda samanborið við ≤ eðlileg efri mörk) og BRAF stökkbreytingu (V600E samanborið við V600K).

Samtals 704 einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort samhliðameðferðina eða vemurafenib. Flestir einstaklingarnir voru af hvíta kynstofninum (>96%) og karlar (55%), miðgildi aldurs var 55 ár (24% voru ≥65 ára). Meirihluti einstaklinganna var með sjúkdóm á stigi IV M1c (61% í heildina). Flestir einstaklingarnir voru með laktatdehýdrógenasa ≤ eðlileg efri mörk (67%). Staða ECOG færnikvarða var 0 (70%) og sjúkdómur í innnyflum (78%) við grunnlínu. Í heild voru 54% einstaklinga með <3 staðsetningar sjúkdóms við grunnlínu. Meirihluti einstaklinganna var með sortuæxli með BRAF V600E-stökkbreytingu (89%). Einstaklingar með meinvörp í heila voru ekki teknir inn í rannsóknina.

Miðgildi heildarlifunar og mat á 1 árs, 2 ára, 3 ára, 4 ára og 5 ára lifunarhlutfalli kemur fram í töflu 8. Í greiningu á 5 ára heildarlifun er miðgildi heildarlifunar fyrir samhliðameðferð u.þ.b. 8 mánuðum lengra en fyrir vemurafenib einlyfjameðferð (26,0 mánuðir samanborið við 17,8 mánuði) þar sem 5 ára lifunarhlutfall var 36% fyrir samhliðameðferð og 23% fyrir vemurafenib einlyfjameðferð (tafla 8, mynd 2). Jafnvægi virðist komast á Kaplan-Meier feril fyrir heildarlifun á bilinu 3 til 5 ár (sjá mynd 2). Heildarlifunarhlutfall eftir 5 ár var 46% (95% CI: 38,8; 52,0) fyrir samhliðameðferð

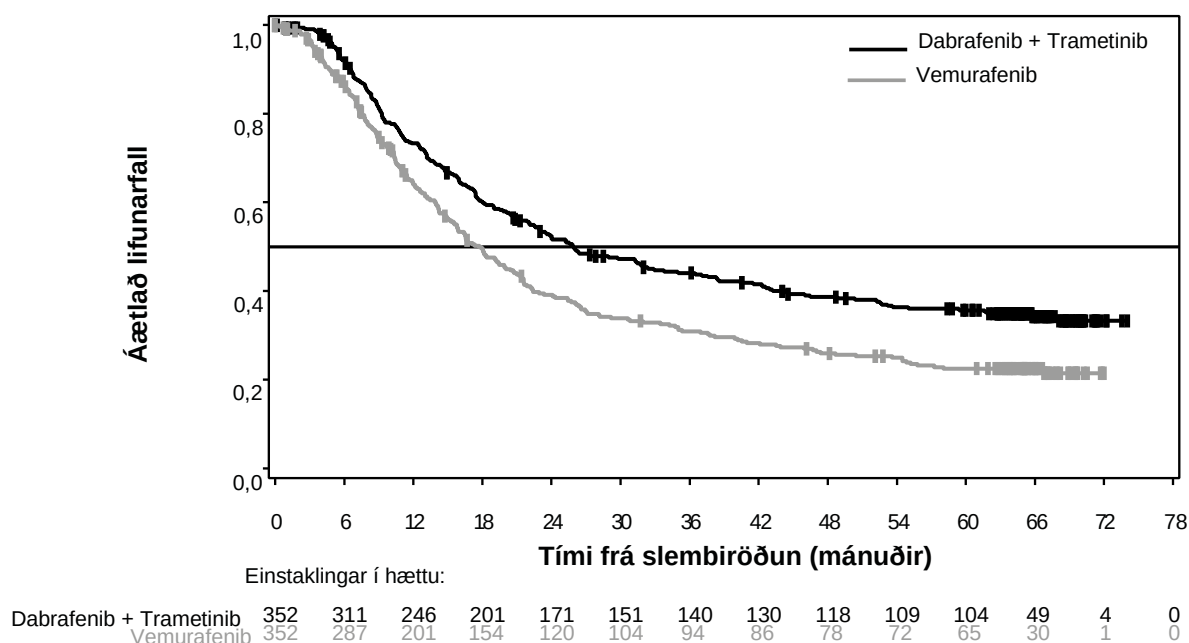
samanborið við 28% (95% CI: 22,5; 34,6) fyrir vemurafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með eðlilegt upphafsgildi laktatdehýdrógenasa, og 16% (95% CI: 9,3; 23,3) fyrir samhliðameðferð samanborið við 10% (95% CI: 5,1; 17,4) fyrir vemurafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hækkað upphafsgildi dehydrgenasa.

Tafla 8 Niðurstöður fyrir heildarlifun í rannsókn MEK116513 (COMBI-v)

	Greining á heildarlifun lokadagsetning: 13. mars 2015)		Greining á 5 ára heildarlifun (lokadagsetning: 8. október 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Fjöldi sjúklinga				
Létust (tilvik); n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Mat á heildarlifun (mánuðir)				
Miðgildi (95% CI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Leiðrétt áhættuhlutfall (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-gildi	<0,001		NA	
Mat á heildarlifun, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Eftir 1 ár	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Eftir 2 ár	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Eftir 3 ár	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Eftir 4 ár	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Eftir 5 ár	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Ekki náð, NA = Á ekki við

Mynd 2 Kaplan-Meier ferlar uppfærð greining á heildarlifun fyrir rannsókn MEK116513



Breyting til batnaðar fyrir aukaendapunkt fyrir lifun án framgangs sjúkdóms (PFS) viðhélst í 5 ár fyrir samhliðameðferð samanborið við vemurafenib einlyfjameðferð. Breyting til batnaðar fyrir heildarsvörunartíðni (ORR) kom einnig fram og lengri svörun (DoR) kom fram við samhliðameðferð samanborið við vemurafenib einlyfjameðferð (tafla 9).

Tafla 9 Niðurstöður varðandi verkun fyrir rannsókn MEK116513 (COMBI-v)

	Frumgreining (lokadagsetning: 17. apríl 2014)		5 ára greining (lokadagsetning: 8. október 2018)	
Endapunktur	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Lifun án framgangs sjúkdóms^a				
Versnandi sjúkdómur eða dauði, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir) (95% CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P gildi	<0,001		NA	
Heildarsvörunartíðni^b % (95% CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Munur á heildarsvörunartíðni (95% CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P gildi	0,0005		NA	
Svörunarlengd^c (mánuðir)				
Miðgildi (95% CI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
^a – Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) (samkvæmt mati rannsakandans) ^b – Heildarsvörunartíðni = Heildarsvörun + Hlutasvörun ^c – Svörunarlengd ^d – Þegar skýrslan var gerð var meirihluti (59% þeirra sem fengu dabrafenib+trametinib og 42% þeirra sem fengu vemurafenib) svara sem metin voru af rannsakanda enn í gangi NR = Ekki náð NA = Á ekki við				

Fyrri meðferð með BRAF hemli

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum á samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi sem hafa fengið sjúkdómsversnun á fyrri meðferð með BRAF hemli.

Hluti B í rannsókn BRF113220 fól í sér hóp 26 sjúklinga sem höfðu fengið sjúkdómsversnun á BRAF hemli. Samhliða meðferð með trametinibi 2 mg einu sinni á dag og dabrafenibi 150 mg tvisvar á dag sýndi takmarkaða klíniska verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið sjúkdómsversnun á BRAF hemli (sjá kafla 4.4). Staðfest svörunarhlutfall samkvæmt mati rannsakandans var 15% (95% CI: 4,4; 34,9) og miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 3,6 mánuðir (95% CI: 1,9; 5,2). Svipaðar niðurstöður sáust hjá 45 sjúklingum sem skiptu yfir af meðferð með dabrafenibi einu sér yfir á samhliðameðferð með trametinibi 2 mg einu sinni á dag og dabrafenibi 150 mg tvisvar á dag í hluta C í þessari rannsókn. Hjá þessum sjúklingum var staðfest svörunarhlutfall 13% (95% CI: 5,0; 27,0) með miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms 3,6 mánuði (95% CI: 2; 4),

Sjúklingar með meinvörp í heila

Verkun og öryggi samhliðameðferðar með trametiníbi og dabrafeníbi hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF stökkbreytingu sem myndað hefur meinvörp í heila var rannsakað í opinni, fjölsetra II. stigs rannsókn, án slembiröðunar (COMBI-MB rannsókn). Samtals 125 sjúklingar voru skráðir í fjóra hópá:

- Hópur A: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600E stökkbreytingu með einkennalaus meinvörp í heila sem ekki hafa áður fengið staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1.
- Hópur B: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600E stökkbreytingu með einkennalaus meinvörp í heila sem hafa áður fengið staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1.
- Hópur C: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600D/K/R stökkbreytingu með einkennalaus meinvörp í heila, sem hafa eða hafa ekki fengið áður staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1.
- Hópur D: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600D/E/K/R stökkbreytingu með meinvörp í heila með einkennum, sem hafa eða hafa ekki fengið áður staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1 eða 2.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var svörun innan höfuðkúpu í hóp A, skilgreint sem hlutfall sjúklinga með staðfesta svörun innan höfuðkúpu samkvæmt mati rannsakandans með aðlöguðu RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) útgáfu 1.1. Svörun innan höfuðkúpu samkvæmt mati rannsakandans í hópum B, C og D voru aukaendapunktur rannsóknarinnar. Vegna þess hve þýðið var lítið sem endurspegladist af breiðum 95% öryggisbilum (CI) skal túlka niðurstöðurnar úr hópum B, C og D með varúð. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 10.

Tafla 10 Niðurstöður verkunar samkvæmt mati rannsakanda úr rannsókninni COMBI-MB

Endapunktur/ mat	Allir sjúklingar sem fengu meðferð			
	Hópur A N=76	Hópur B N=16	Hópur C N=16	Hópur D N=17
Hlutfall svörunar innan höfuðkúpu, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Lengd svörunar innan höfuðkúpu, miðgildi, mánuðir (95% CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Heildarsvörunartíðni, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Lifun án versunar sjúkdóms, miðgildi, mánuðir (95% CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Heildarlifun, miðgildi, mánuðir (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = Öryggisbil (Confidence Interval) NR = Ekki náð				

- Meðferð með trametinibi einu sér

Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun og öryggi trametinibs hjá sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum, með BRAF-stökkbreytingu (V600E og V600K) voru metin í slembaðri, opinni III. stigs rannsókn (MEK114267 [METRIC]). Gerð var krafa um mælingu á BRAF V600-stökkbreytingu hjá sjúklingum.

Sjúklingum (N=322) sem ekki höfðu fengið meðferð áður eða sem gætu hafa fengið eina krabbameinslyfjameðferð áður gegn meinvörpum [þýði samkvæmt meðferðaráætlun (intent to treat (ITT))] var slembiraðað 2:1 til að fá trametinib 2 mg einu sinni á dag eða krabbameinslyfjameðferð (dakarbazín 1.000 mg/m² á 3 vikna fresti eða paklitaxel 175 mg/m² á 3 vikna fresti). Meðferð var haldið áfram hjá öllum sjúklingum að sjúkdómsversnun, þar til þeir létust eða hættu þátttöku.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var að meta verkun trametinibs samanborið við krabbameinslyfjameðferð m.t.t. lifunar án framgangs (PFS) hjá sjúklingum með sortuæxli, langt gengið eða með meinvörpum, jákvætt fyrir BRAF V600E/K-stökkbreytingu, án sögu um meinvörp í heila (N=273), sem er talið vera þýðið við aðalendapunkt (primary efficacy population). Aukaendapunktur voru lifun án framgangs sjúkdóms (PFS) hjá þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla og heildarlifun (OS), heildarsvörunartíðni (ORR) og lengd svörunar (DoR) hjá þýðinu við aðalendapunkt og þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla. Sjúklingum í krabbameinslyfjameðferðarminum var leyft að skipta yfir í trametinibarminn eftir óháða staðfestingu á framgangi. Af sjúklingunum í krabbameinslyfjaarminum með staðfestan framgang skiptu alls 51 (47%) yfir í að fá trametinib.

Jafnvægi var milli meðferðarhópa varðandi einkenni í upphafi í þýðinu við aðalendapunkt og þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla. Í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla voru 54% sjúklinganna karlar og allir af hvíta kynstofninum. Miðgildi aldurs var 54 ár (22% voru ≥65 ára); allir sjúklingar voru með ECOG færnistuðul 0 eða 1; og 3% voru með sögu um meinvörp í heila. Flestir sjúklingar (87%) í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla voru með BRAF V600E-stökkbreytingu og 12% sjúklinga voru með BRAF V600K. Flestir sjúklingar (66%) höfðu ekki fengið krabbameinslyfjameðferð áður við sjúkdómi sem var langt genginn eða með meinvörpum.

Niðurstöður varðandi verkun í þýðinu við aðalendapunkt voru í samræmi við niðurstöður í þýðinu sem ætlunin var að meðhöndla; því eru aðeins birtar upplýsingar um verkun fyrir þýðið sem ætlunin var að meðhöndla í töflu 11. Kaplan-Meier-ferlar fyrir heildarlifun samkvæmt mati rannsóknarlæknis (eftirágreining 20. maí 2013) eru sýndir á mynd 3.

Tafla 11 Niðurstöður varðandi verkun, samkvæmt mati rannsóknarlæknis (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT))

Endapunktur	Trametinib (N=214)	Krabbameinslyfjameðferð ^a (N=108)
Lifun án versnunar sjúkdóms		
Lifun án versnunar sjúkdóms, miðgildi (mánuðir) (95% CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Áhættuhlutfall (95% CI) P-gildi	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Heildarsvörunartíðni (%)	22	8
ITT= samkvæmt meðferðaráætlun; FCI = öryggismörk		
^a Í krabbameinslyfjameðferð voru sjúklingar sem fengu dakarbazín (DTIC) 1.000 mg/m ² á 3 vikna frest eða paklitaxel 175 mg/m ² á 3 vikna fresti.		

Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms voru sambærilegar í undirhópi sjúklinga með sortuæxli með staðfesta V600K stökkbreytingu (áhættuhlutfall = 0,50; [95% CI: 0,18; 1,35], p=0,0788).

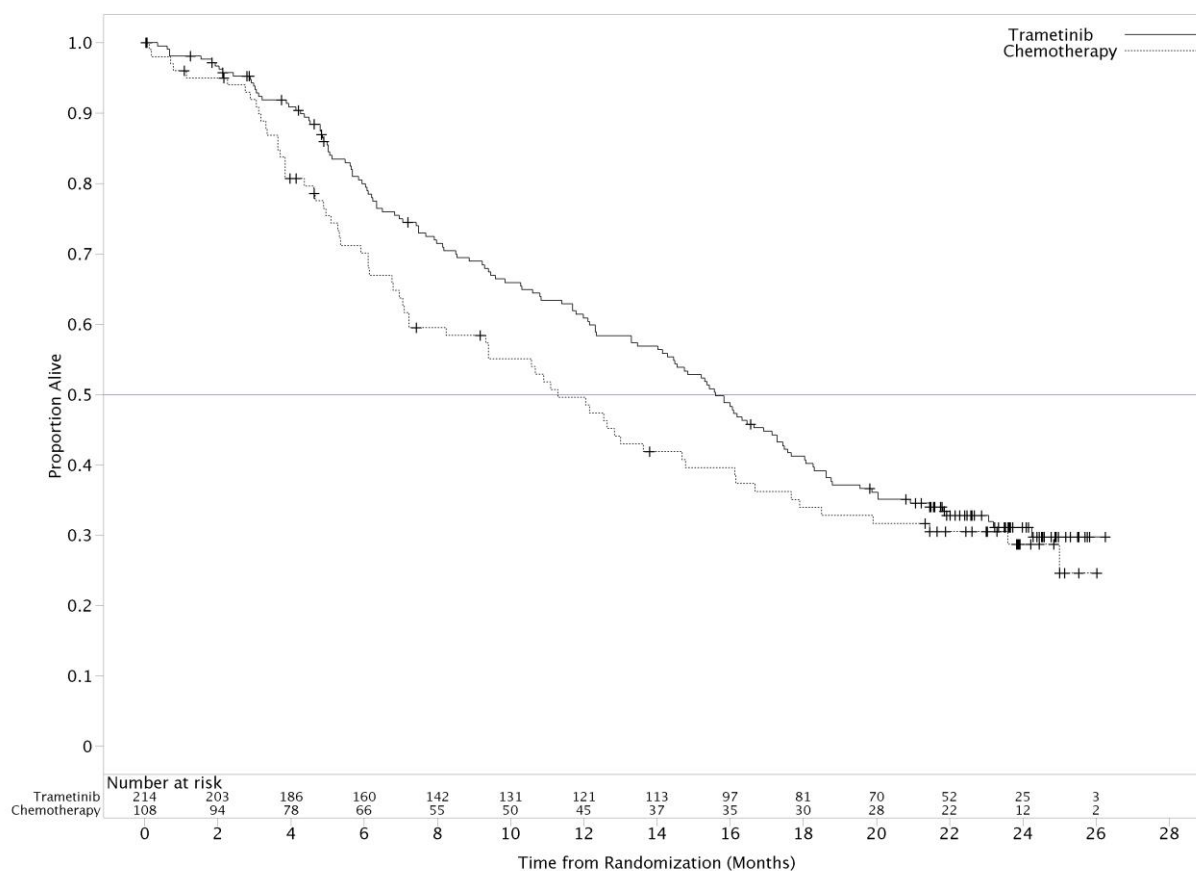
Viðbótargreining á heildarlifun var gerð samkvæmt upplýsingum sem lágu fyrir 20. maí 2013, sjá töflu 12.

Í október 2011 höfðu 47% einstaklinga skipt um meðferð, en í maí 2013 höfðu 65% einstaklinga skipt.

Tafla 12 Upplýsingar um lifun samkvæmt frum- og eftirágreiningum

Upplýsingar fram til	Meðferð	Fjöldi dauðsfalla (%)	Heildarlifun, miðgildi, mánuðir (95% CI)	Áhættuhlutfall (95% CI)	Lifunarhlutfall eftir 12 mánuði (95% CI)
26. október 2011	Krabbameinslyfjameðferð (n=108)	29 (27)	Ekki náð	0,54 (0,32; 0,92)	Ekki náð
	Trametinib (n=214)	35 (16)	Ekki náð		Ekki náð
20. maí 2013	Krabbameinslyfjameðferð (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)

Mynd 3 Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun (eftirágreining 20. maí 2013)



X-ás: Tími frá slembiröðun (mánuðir); Fjöldi í hættu: Trametinib/Krabbameinslyfjameðferð;
Y-ás: Hlutfall lifandi

Fyrri meðferð með BRAF-hemli

Í II. stigs rannsókn með stökum armi, sem hönnuð var til að meta hlutlæga svörunartíðni, öryggi og lyfjahvörf eftir gjöf 2 mg af trametinibi einu sinni á dag hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum með staðfesta BRAF V600E, V600K eða V600D stökkbreytingu (MEK113583), voru tveir hópar skráðir til þátttöku: Hópur A: sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með BRAF-hemli annaðhvort með eða án annarrar fyrri meðferðar. Hópur B: sjúklingar með a.m.k. 1 fyrri krabbameinslyfjameðferð eða ónæmismeðferð, án fyrri meðferðar með BRAF-hemli.

Í hópi A í þessari rannsókn reyndist trametinib ekki virkt hjá sjúklingum sem framgangur hafði orðið hjá í fyrri meðferð með BRAF-hemli.

Viðbótarmeðferð við III. stigs sortuæxli

BRF115532 (COMBI-AD)

Verkun og öryggi samhliðameðferðar með trametinibi og dabrafenibi var rannsakað í III. stigs, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með III. stigs (stig IIIA meinvörp í eitlum >1 mm, IIIB eða IIIC) sortuæxli í húð með BRAF V600 E/K stökkbreytingu, eftir algert brottnám æxlis.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort samhliðameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring og trametinib 2 mg einu sinni á sólarhring) eða tvær lyfleysur í 12 mánuði. Þátttöku í rannsókninni fylgdi krafa um algert brottnám sortuæxlis ásamt algeru brottnámi eitla (lymphadenectomy) innan 12 vikna fyrir slembiröðun. Engin fyrri altæk krabbameinsmeðferð, þar með talið geislameðferð, var leyfð. Sjúklingar með sögu um fyrri illkynja sjúkdóma máttu taka þátt ef þeir höfðu verið án sjúkdóms í að minnsta kosti 5 ár. Sjúklingar með illkynja sjúkdóma með staðfestar virkjandi (activating) RAS stökkbreytingar máttu ekki taka þátt. Sjúklingunum var lagskipt eftir stöðu BRAF stökkbreytinga (V600E samanborið við V600K) og stöðu sjúkdóms fyrir skurðaðgerð samkvæmt sortuæxlis-stigun AJCC (American Joint Committee on Cancer), 7. útgáfu, (eftir undirgerð III. stigs, sem benti til mismikillar þátttöku eitla og stærðar frumæxlis og sáramyndunar). Aðalendapunktur verkunar var mat rannsakanda á lifun án framgangs sjúkdóms (RFS, relapse-free survival), skilgreindur sem tími frá slembiröðun þar til sjúkdómur kom fram að nýju eða einstaklingur lést sama af hvaða ástæðu. Mat með myndgreiningu á æxlinu var gert á 3 mánaða fresti fyrstu tvö árin og síðan á 6 mánaða fresti eftir það þar til fyrsta sjúkdómsversnun kom fram. Aukaendapunktur voru m.a. heildarlifun (OS; lykil-aukaendapunktur), frelsi frá sjúkdómsversnun (FFR, freedom from relapse) og lifun án fjarlægra meinvarpa (DMFS, distant metastasis-free survival).

Samtals 870 sjúklingum var slembiraðað þannig að þeir fengu samhliðameðferðina (n=438) eða lyfleysu (n=432). Flestir sjúklingarnir voru af hvíta kynstofninum (99%) og karlkyns (55%), aldurinn var að miðgildi 51 ár (18% voru ≥65 ára). Rannsóknin tók til sjúklinga með allar undirgerðir III. stigs sjúkdóms fyrir brottnám æxlis; hjá 18% þessara sjúklinga áttu eitlarnir hlut að máli en það var einungis greinanlegt með smásjá og engin sáramyndun hafði átt sér stað í frumæxlinu. Meirihluti sjúklinganna var með BRAF V600E stökkbreytingu (91%).

Miðgildi eftirfylgnitíma þegar frumgreiningin var gerð var 2,83 ár hjá þeim sem fengu samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi og 2,75 ár hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Niðurstöður frumgreiningar á lifun án framgangs sjúkdóms eru sýndar í töflu 13. Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækan mun á fyrstu niðurstöðum lifunar án framgangs sjúkdóms, samkvæmt mati rannsakanda milli meðferðarhópanna, þar sem miðgildi lifunar án framgangs sjúkdóms var 16,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu en því hefur ekki enn verið náð hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð (áhættuhlutfall: 0,47; 95% öryggisbil: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Sýnt var fram á stöðugan ávinning lifunar án framgangs sjúkdóms sem sást hjá öllum undirhópum sjúklinga, þar með talið eftir aldri, kyni og kynþætti. Samræmi var einnig milli niðurstaðna hjá þáttunum sem notaðir voru til lagskiptingar hvað varðar sjúkdómsástand og gerð BRAF V600-stökkbreytingar.

Tafla 13 Niðurstöður mats rannsákanda á lifun án framgangs sjúkdóms fyrir rannsóknina BRF115532 (COMBI-AD frumgreining)

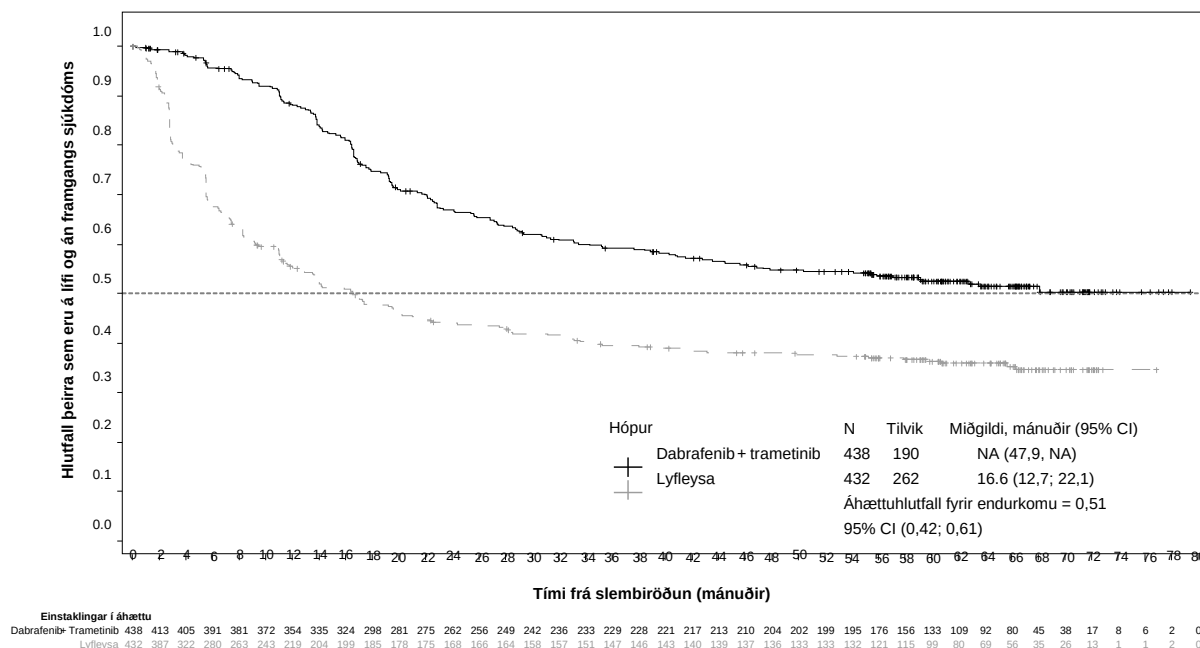
Mæligildi lifunar án framgangs sjúkdóms	Dabrafenib + Trametinib N=438	Lyfleysa N=432
Fjöldi tilvika, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Endurkoma	163 (37%)	247 (57%)
Framgangur sjúkdóms með fjarlægum meinvörpum	103 (24%)	133 (31%)
Dauði	3 (<1%)	1 (<1%)
Miðgildi (mánuðir) (95% CI)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
Áhættuhlutfall ^[1] (95% CI)	0,47 (0,39; 0,58)	
p-gildi ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
1-árs hlutfall (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-ára hlutfall (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-ára hlutfall (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu Pike líkani.

^[2] P-gildi er fengið úr tvíhliða lagskiptu log-rank prófi (þættir við lagskiptinguna voru sjúkdómsástand – IIIA sbr. við IIIB sbr. við IIIC – og tegund BRAF V600 stökkbreytingar – V600E sbr. við V600K)
NE = ekki hægt að leggja mat á

Byggt á uppfærðum gögnum með 29 mánaða eftirfylgnitíma til viðbótar samanborið við frumgreininguna (lágmarkseftirfylgnitími 59 mánuðir), var ávinningi lifunar án framgangs sjúkdóms viðhaldið með áætlað áhættuhlutfall 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (mynd 4). Hlutfall 5 ára lifunar án framgangs sjúkdóms var 52% (95% CI: 48; 58) hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð samanborið við 36% (95% CI: 32; 41) hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Mynd 4 Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án framgangs sjúkdóms fyrir rannsóknina BRF115532 (ITT þýði, uppfærðar niðurstöður)



Þegar lokarannsóknin á heildarlifun var gerð, var miðgildi eftirfylgnitíma 8,3 ár hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð og 6,9 ár hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Munurinn á heildarlifun var ekki tölfræðilega marktækur (hættuhlutfall: 0,80; 95% CI: 0,62; 1,01) með 125 tilvik (29%) hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð og 136 tilvik (31%) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Tíðni áætlaðrar 5 ára heildarlifunar var 79% hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð og 70% hjá hópnum sem fékk lyfleysu, og tíðni áætlaðrar 10 ára heildarlifunar var 66% hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð og 63% hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Rannsókn BRF113928

Verkun og öryggi samhliðameðferðar með trametinibi og dabrafenibi var rannsakað í II. stigs, þriggja hópa, fjölsetra, opinni rannsókn án slembiröðunar þar sem sjúklingar með IV. stigs lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með BRAF V600E-stökkbreytingu tóku þátt. Aðalendapunkturinn var heildarsvörunartíðni samkvæmt RECIST 1.1, metið af rannsakanda. Aukaendapunktur voru lengd svörunar (DoR), lifun án framgangs sjúkdóms (PFS), heildarlifun (OS), öryggi og lyfjahvörf þýðis. Heildarsvörunartíðni (ORR), lengd svörunar og lifun án framgangs sjúkdóms voru einnig metin af IRC (Independent Review Committee) sem næmnigreining.

Tekið var inn í hópana í röð:

- Hópur A: Einlyfjameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring), 84 sjúklingar voru skráðir, 78 sjúklingar höfðu áður fengið altæka meðferð við sjúkdómnum sem var með meinvörpum.
- Hópur B: Samhliðameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring og trametinib 2 mg einu sinni á sólarhring), 59 sjúklingar voru skráðir, 57 sjúklingar höfðu fengið 1-3 tegundir af altækri meðferð við sjúkdómnum sem var með meinvörpum. 2 sjúklingar höfðu ekki fengið altæka meðferð áður og voru teknir inn í greininguna á sjúklingum sem skráðir voru í hóp C.
- Hópur C: Samhliðameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring og trametinib 2 mg einu sinni á sólarhring), 34 sjúklingar. Allir sjúklingar fengu rannsóknarlyfin sem fyrsta valkost við sjúkdómnum sem var með meinvörpum.

Af þeim samtals 93 sjúklingum sem voru skráðir í hópa B og C í samhliðameðferðinni voru flestir sjúklingarnir af hvíta kynstofninum (>90%) og hlutfall kvenna og karla svipað (54% samanborið við 46%). Miðgildi aldurs var 64 ár hjá þeim sjúklingum sem voru að fá annan valkost meðferðar (second line) eða meira og 68 ár hjá þeim sem voru að fá fyrsta valkost meðferðar. Flestir sjúklingarnir (94%) sem voru skráðir í hópana sem fengu samhliðameðferð voru með stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1. 26 (28%) höfðu aldrei reykt. Flestir sjúklingarnir voru ekki með flöguþekjuvefjagerð. Hjá þeim sem höfðu fengið meðferð áður höfðu 38 sjúklingar (67%) fengið eina tegund meðferðar með altækum krabbameinslyfjum við krabbameini með meinvörpum.

Þegar frumgreiningin var gerð var aðalendapunkturinn, sem var heildarsvörunartíðni samkvæmt mati rannsakanda hjá hópnum sem fékk fyrsta valkost meðferðar, 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%) og 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%) hjá þeim sem höfðu áður fengið meðferð. Þessir náðu tölfræðilegri marktækni til að hafna núll tilgátunni sem var að heildarsvörunartíðni fyrir dabrafenib gefið samhliða trametinibi hjá þessum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð væri minni eða jafnt og 30%. Niðurstöður varðandi heildarsvörunartíðni samkvæmt mati IRC voru í samræmi við mat rannsakandans. Lokagreiningin á verkun sem gerð var 5 árum eftir að síðasti einstaklingurinn fékk fyrsta skammtinn er sýnd í töflu 14.

Tafla 14 Samantekt á verkun hjá hópunum sem fengu samhliðameðferð, byggð á mati rannsakanda og óháðri myndgreiningu

Endapunktur	Greining	Samhliðameðferð 1. valkostur N=36 ¹	Samhliðameðferð 2. valkostur eða meira N=57 ¹
Staðfest heildarsvörun n (%) (95% CI)	Samkvæmt rannsakanda Samkvæmt 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)
Miðgildi svörunarlengdar (DoR) Mánuðir (95% CI)	Samkvæmt rannsakanda Samkvæmt 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)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (PFS) Mánuðir (95% CI)	Samkvæmt rannsakanda Samkvæmt 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)
Miðgildi heildarlifunar (OS) Mánuðir (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ dagsetning þegar hætt var að safna gögnum: 7. janúar 2021			

Aðrar rannsóknir – greining á meðferðarúræðum við hita

Rannsókn CPDR001F2301 (COMBI-i) og rannsókn CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Hiti hefur komið fram hjá sjúklingum á samsettri meðferð með dabrafenibi og trametinibi. Upphaflegu rannsóknirnar við skráningu lyfsins fyrir samsetta meðferð við óskurðtæku sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum (COMBI-d og COMBI-v; heildarfjöldi=559) og viðbótarmeðferð við sortuæxli (COMBI-AD, N=435) mæltu með að gera einungis hlé á meðferð með dabrafenibi í tilvikum hita ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). Í tveimur rannsóknum á óskurðtæku sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum (COMBI-i viðmiðunarmur, N=264) og viðbótarmeðferð við sortuæxli (COMBI-Aplus, N=552) sem gerðar voru í kjölfarið, var ráðlagt að gera hlé á meðferð með báðum lyfjunum þegar sjúklingur er með hita $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), eða við fyrstu einkenni um hita (COMBI-i; COMBI-Aplus á hita sem kemur endurtekið upp). Í COMBI-i og COMBI-Aplus var, samanbórið við COMBI-d, COMBI-v og COMBI-AD, lægri tíðni 3/4 gráðu hita, hita með fylgikvillum, sjúkrahúsinnlagnar vegna alvarlegra aukaverkana sem tengdust hita sem sérstakur áhugi var fyrir (adverse event of special interest [AESIs]), styttri tímalengd hita sem aukaverkunar sem sérstakur áhugi var fyrir (pyrexia AESIs) og sjaldnar þurfti að stöðva meðferð fyrir fullt og allt vegna hita hvað varðar bæði lyfin (það síðastnefnda á einungis við um arminn sem fékk viðbótarmeðferð). Aðalendapunktur náðist í COMBI-Aplus rannsókninni með samsettu hlutfalli 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) fyrir 3/4 stigs hita, sjúkrahúsinnlögn vegna hita eða endanlega stöðvun meðferðar vegna hita, samanbórið við 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) fyrir sögulegan samanburð (historical control) (COMBI-AD).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á trametinibi hjá öllum undirhópum barna við sortuæxlum og illkynja æxlisvexti (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Trametinib frásogast eftir inntöku með miðgildi tíma að hámarksþéttni 1,5 klst. eftir skömmtnun. Heildaraðgengi stakrar 2 mg töflu er að meðaltali 72% samanborið við gjöf örskammts í bláæð. Aukning í útsetningu (C_{max} og AUC) var í réttu hlutfalli við skammt, eftir endurtekna skömmtnun. Eftir gjöf 2 mg einu sinni á dag, var margfeldismeðaltal við jafnvægi, C_{max} 22,2 ng/ml, $AUC_{(0-\tau)}$ 370 ng*klst./ml og þéttni fyrir skömmtnun 12,1 ng/ml, með lágt hlutfall há-:lággildis (1.8). Einstaklingsbundinn breytileiki við jafnvægi var lítill (<28%).

Trametinib safnast upp við endurtekna daglega skömmtnun með meðaluppsöfnunarhlutfall 6,0 við skammtinn 2 mg einu sinni á dag. Jafnvægi náðist á degi 15.

Gjöf staks skammts af trametinibi ásamt fituríkri, hitaeiningaríkri máltíð lækkaði C_{max} um 70% og AUC minnkaði um 10%, í samanburði við töku á fastandi maga (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Dreifing

Próteinbinding trametinibs í mannaplasmu er 97,4%. Trametinib hefur dreifingarrúmmál sem er u.þ.b. 1.200 l samkvæmt mælingum eftir gjöf 5 µg örskammts í bláæð.

Umbrot

Í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum kom fram að trametinib er umbrotið aðallega með acetylsviptingu einni sér eða ásamt tengingu við súrefni (mono-oxygenation). Acetylsvipta umbrotsefnið umbrotnaði enn frekar með samtengingu við glúkúróníð. CYP3A4 oxun er talin lítill hluti umbrotanna. Acetylsviptingin er fyrir tilstilli karboxýlesterasanna 1b, 1c og 2, þar sem önnur vatnsrjúfandi ensím geta hugsanlega komið við sögu.

Eftir gjöf stakra og endurtekinna skammta af trametinibi er óbreytt trametinib aðalefnið sem finnst í plasmu.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími er að meðaltali 127 klst. (5,3 dagar) eftir gjöf staks skammts. Úthreinsun trametinibs eftir gjöf í bláæð er 3,21 l/klst.

Heildarheimtur skammts voru litlar eftir söfnun í 10 daga (<50%) eftir gjöf staks skammts af geislamerktu trametinibi sem mixtúru, vegna langs helmingunartíma. Lyfjatengd efni skildust fyrst og fremst út með hægðum (>80% af endurheimtri geislavirkni) og í litlu magni í þvagi (≤19%). Innan við 0,1% af skammti sem skilinn var út fannst sem óbreytt lyfið í þvagi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum og gögn úr klínískri rannsókn hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eða væga, miðlungsmikla eða verulega hækkun á bilírúbíni og/eða ASAT (samkvæmt flokkun National Cancer Institute [NCI]) benda til þess að lifrarstarfsemi hafi ekki marktæk áhrif á úthreinsun trametinibs eftir inntöku.

Skert nýrnastarfsemi

Ólíklegt er að skerðing á nýrnastarfsemi hafi klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf trametinibs vegna lítills útskilnaðar trametinibs um nýru. Lyfjahvörf trametinibs voru greind með þýðisgreiningu hjá 223 sjúklingum sem tóku þátt í klínískum rannsóknum með trametiníbi og voru með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 35 sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Væg og miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu fyrir trametiníbi (<6% í hvorum hópi). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum (hjá 19 til 92 ára) hafði aldur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf trametinibs. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá sjúklingum ≥75 ára (sjá kafla 4.8).

Kynþáttur

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að meta hugsanleg áhrif kynþáttar á lyfjahvörf trametinibs þar sem klínísk reynsla nær eingöngu til einstaklinga af hvíta kynstofninum.

Börn

Lyfjahvarfaútsetning trametinibs við skammta sem voru aðlagðir að þyngd hjá unglingum var innan marka þeirrar sem kom fram hjá fullorðnum.

Þyngd og kyn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum reyndust kyn og líkamsþyngd hafa áhrif á úthreinsun trametinibs eftir inntöku. Þó gert sé ráð fyrir meiri útsetningu hjá litlum konum en þyngri körlum, er ekki líklegt að þessi munur hafi klíníska þýðingu og þörf sé á skammtaöðlögun.

Lyfjamilliverkanir

Áhrif trametinibs á lyfjaumbrotaensím og ferjur: *In vitro* og *in vivo* upplýsingar benda til að ólíklegt sé að trametinib hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja. Samkvæmt *in vitro* rannsóknum er trametinib ekki hemill á CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 og CYP3A4. Trametinib reyndist *in vitro* vera hemill á CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, örva CYP3A4 og hindra ferjurnar OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp og BCRP. Með hliðsjón af lágum skammti og lítilli altækri klínískri útsetningu miðað við virkni hindrunar- eða innleiðslugilda *in vitro*, er trametinib hins vegar ekki talið vera hemill eða virkir þessara ensíma eða ferja *in vivo*, þó tímabundin hindrun hvarfefna BCRP í þörmum geti komið fram (sjá kafla 4.5).

Áhrif annarra lyfja á trametinib: *In vivo* og *in vitro* upplýsingar benda til að ólíklegt sé að lyfjahvörf trametinibs verði fyrir áhrifum af öðrum lyfjum. Trametinib er ekki hvarfefni CYP ensíma eða ferjanna BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 og MATE1. Trametinib er hvarfefni BSEP og útflæðisferjunnar P-gp *in vitro*. Þrátt fyrir að ólíklegt sé að hömlun á BSEP hafi áhrif á útsetningu fyrir trametiníbi er ekki hægt að útiloka aukna þéttni trametinibs við öfluga hömlun á P-gp í lifur (sjá kafla 4.5).

Áhrif trametinibs á önnur lyf: Áhrif endurtekinna skammta af trametiníbi á lyfjahvörf samsettra getnaðarvarnarlyfja til inntöku, sem innihalda noretindron og etínýlestradíól, við jafnvægi, voru metin í klínískri rannsókn sem tók til 19 kvenna með föst æxli. Útsetning fyrir noretindroni jókst um 20% og útsetning fyrir etínýlestradíóli var svipuð við samhliðanotkun með trametiníbi. Samkvæmt þessum niðurstöðum er ekki búist við því að virkni hormónagetnaðarvarna minnki við samhliðanotkun með trametiníbi einu sér.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar með trametinibi. Trametinib hafði ekki eituráhrif á erfðaefni í rannsóknum á afturkræfum stökkbreytingum hjá bakteríum, litningafrávikum í spendýrafrumum og örkjörnum í beinmerg hjá rottum.

Trametinib getur skert frjósemi hjá konum, þar sem í rannsóknum með endurteknum skömmtum komu fram fjölgun eggbúsbelgja og fækkun gulbúa hjá kvenrottum við útsetningu sem var minni en klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC.

Hjá ungum rottum sem fengu trametinib kom að auki fram skert þyngd eggjastokka, örlítill seinkun á einkennum kynþroska hjá kvendýrum (opnun legganga og aukin tíðni greinilegra endaknappa [terminal end buds] í brjóstakirtlum) og örlítill ofvöxtur í yfirborðsþekjuvef í legi. Öll þessi áhrif gengu til baka eftir tímabil án meðferðar og þau mátti rekja til lyfjafræðilegra eiginleika. Í allt að 13 vikna rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum og hundum komu hins vegar engin meðferðartengd áhrif fram á vefjum tengdum æxlunarferum karldýra.

Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum og kaninum olli trametinib eiturverkunum á móður og þroska. Hjá rottum minnkaði fósturþyngd og aukning á missi eftir hreiðrun kom fram við útsetningu sem var undir eða svolítið yfir klínískri útsetningu hjá mönnum miðað við AUC. Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fósturvísis-fósturs hjá kaninum minnkaði fósturþyngd, fósturlátum fjölgaði, tíðni ófullkominnar beinmyndunar jókst og beinagrindargallar komu fram, við útsetningu sem var undir klínískri útsetningu hjá mönnum miðað við AUC.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum voru áhrif sem komu fram eftir útsetningu fyrir trametinibi aðallega á húð, í meltingarvegi, blóði, beinum og lifur. Flest gengu þau til baka eftir lyfjalaust tímabil. Hjá rottum kom fram drep í lifrarfrumum og hækkun transamínasa eftir 8 vikur við $\geq 0,062$ mg/kg/dag (u.þ.b 0,8 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC).

Hjá músum kom fram lægri hjartsláttartíðni, minni þyngd hjarta og skert virkni vinstri slegils án vefjameinafræðilegra áhrifa á hjarta eftir 3 vikur við $\geq 0,25$ mg/kg/dag af trametinibi (u.þ.b. 3 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC) í allt að 3 vikur. Hjá fullorðnum rottum tengdist steinefnaútfelling í mörgum líffærum aukningu fosfórs í sermi og veruleg tenging var við drep í hjarta, lifur og nýrum og blæðingar í lungum við útsetningu sem var sambærileg við klíníska útsetningu hjá mönnum. Hjá rottum kom fram ofvöxtur kastþynnu (physis) og aukin umsetning beina, en ekki er búist við að ofvöxtur í kastþynnu hafi klíníska þýðingu hjá fullorðnu fólki. Hjá rottum og hundum sem fengu trametinib við eða undir klínískri útsetningu hjá mönnum kom fram drep í beinmerg, eitilvefjarýrnun í hóstarkirtli og eitlavef í meltingarvegi (GALT) og eitilvefjadrep í eitlum, milta og hóstarkirtli, sem getur skert ónæmisstarfsemi. Hjá ungum rottum kom fram aukin þyngd hjarta án vefjaskemmda við 0,35 mg/kg/sólarhring (um það bil tvöföld klínísk útsetning hjá fullorðnum mönnum samkvæmt AUC).

Trametinib reyndist valda eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi í *in vitro* prófun á trefjakímfrumum í músum (fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay) í þéttni sem var verulega hærri en klínísk útsetning hjá mönnum (IC_{50} við 2,92 μ g/ml, ≥ 130 sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við C_{max}), sem bendir til lítillar hættu á eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi hjá sjúklingum sem taka trametinib.

Samhliðameðferð með dabrafenibi

Í rannsókn hjá hundum sem fengu samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi í 4 vikur komu fram merki um eiturverkanir á maga- og garnir og skert eitilfrumumagn í hóstarkirtli við lægri útsetningu en hjá hundum sem fengu trametinib eitt sér. Að öðru leyti voru eiturverkanir svipaðar og í sambærilegum rannsóknum á meðferð með lyfjunum einum sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Hýprómellósi (E464)
Natríumkroskarmellósi (E468)
Magnesíumsterat (E470b)
Natríumlárýlsúlfat
Kísilkvoða (E551)

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Pólýetýlenglýkól
Gult járnoxíð (E172)

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur

Töflukjarni

Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Hýprómellósi (E464)
Natríumkroskarmellósi (E468)
Magnesíumsterat (E470b)
Natríumlárýlsúlfat
Kísilkvoða (E551)

Töfluhúð

Hýprómellósi (E464)
Títantvíoxíð (E171)
Pólýetýlenglýkól
Pólýsorbit 80 (E433)
Rautt járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Óopnað glas

3 ár

Eftir að glasið hefur verið opnað

30 dagar við lægri hita en 30°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Geymið glasið vel lokað.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glas með pólýprópýlenloki með barnaöryggi. Glasið inniheldur þurrkefni.

Pakkningastærðir: Eitt glas inniheldur annaðhvort 7 eða 30 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

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

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 30. júní 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. febrúar 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur
trametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur trametinibtvímetýlsúlfoxíð sem jafngildir 0,5 mg af trametinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Inniheldur þurrkefni sem hvorki má fjarlægja né gleypa.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/931/001 7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/931/002 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

mekinist 0,5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIÐI Á GLAS****1. HEITI LYFS**

Mekinist 0,5 mg töflur
trametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur trametinibtvímetýlsúlfoxíð sem jafngildir 0,5 mg af trametinibi.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

7 töflur
30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu. Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/931/001	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/931/002	30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur
trametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur trametinibtvímetylsúlfoxíð sem jafngildir 2 mg af trametinibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Inniheldur þurrkefni sem hvorki má fjarlægja né gleypa.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka. Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/931/005 7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/931/006 30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

mekinist 2 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Mekinist 2 mg töflur
trametinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur trametinibtvímetýlsúlfoxíð sem jafngildir 2 mg af trametinibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

7 töflur
30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalega glasinu. Geymið glasið vel lokað.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/931/005	7 filmuhúðaðar töflur
EU/1/14/931/006	30 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur
trametinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Mekinist og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Mekinist
3. Hvernig nota á Mekinist
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Mekinist
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Mekinist og við hverju það er notað

Mekinist er lyf sem inniheldur virka efnið trametinib. Það er notað annaðhvort eitt sér eða samhliða öðru lyfi sem inniheldur dabrafenib við tegund húðkrabbameins sem kallast sortuæxli og hefur dreifst til annarra hluta líkamans eða er ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð.

Mekinist samhliða dabrafenibi er einnig notað til að fyrirbyggja að sortuæxli komi aftur eftir að það hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð.

Mekinist samhliða dabrafenibi er einnig notað til meðferðar við tegund lungnakrabbameins sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð.

Bæði þessi krabbamein eru með sérstaka breytingu (stökkbreytingu) í geni sem kallast BRAF, í stöðunni V600. Þessi stökkbreyting í geninu getur hafa valdið myndun krabbameinsins. Lyfið beinir verkun sinni að próteinum sem stökkbreytta genið framleiðir og hægir á eða stöðvar þróun krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Mekinist

Aðeins skal nota Mekinist til meðferðar við sortuæxli og lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, með BRAF-stökkbreytingu. Læknirinn mun því kanna hvort þessi stökkbreyting sé til staðar áður en meðferð er hafin.

Ef læknirinn ákveður að þú fái meðferð með bæði Mekinist og dabrafenibi **skaltu lesa fylgiseðilinn með dabrafenibi vandlega, eins og þennan fylgiseðil.**

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ekki má nota Mekinist

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir trametiníbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Leitaðu til læknisins ef þú telur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Læknirinn þarf að vita ef þú:

- ert með einhver **lifrarvandamál**. Læknirinn gæti tekið blóðprufur til að fylgjast með lifrarstarfsemi á meðan lyfið er notað.
- ert með eða hefur verið með **nýrnavandamál**.
- ert með eða hefur verið með **lungna- eða öndunarvandamál**.
- ert með hjartavandamál svo sem hjartabilun (sem getur valdið mæði, öndunarerfiðleikum í liggjandi stöðu, þrota á fótum eða fótleggjum) eða vandamál með hvernig hjartað slær. Læknirinn á að rannsaka hjartastarfsemina áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur.
- ert með augnvandamál þ.m.t. stíflu í æðinni sem liggur frá auganu (bláæðastífla í sjónu) eða þrota í auganu sem getur verið vegna vökvastíflu (æðu- og sjónukvilli).

Áður en þú tekur Mekinist samhliða dabrafeníbi verður læknirinn að vita af því ef þú:

- **hefur verið með aðra tegund krabbameins en sortuæxli eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð**, því þú getur verið í aukinni hættu á að fá krabbamein annars staðar en í húð meðan þú ert á meðferð með Mekinist.

Leitaðu til læknisins ef þú telur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

Sjúkdómar sem fylgjast þarf með

Sumir einstaklingar sem taka Mekinist geta fengið aðra sjúkdóma sem geta verið alvarlegir. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með.

Blæðingar

Meðferð með Mekinist eða samhliðameðferð með Mekinist og dabrafeníbi getur valdið alvarlegum blæðingum þ.m.t. í heila, meltingarvegi (svo sem maga, endaþarmi eða þörmum), lungum og öðrum líffærum, sem getur leitt til dauða. Einkennin geta verið:

- höfuðverkur, sundl eða þróttleysi
- blóð í hægðum eða svartar hægðir
- blóð í þvagi
- magaverkur
- hósta upp / kasta upp blóði

Segðu læknum frá því eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Hiti

Notkun Mekinist eða samhliðameðferð með Mekinist og dabrafeníbi getur valdið hita, þótt það sé líklegra ef þú ert á samhliðameðferð (sjá einnig kafla 4). Í sumum tilvikum getur fólk með hita fengið lágan blóðþrýsting, sundl eða önnur einkenni.

Segðu læknum strax frá því ef þú færð hærri hita en 38°C eða ef þér finnst þú vera að fá hita meðan þú notar lyfið.

Hjartasjúkdómar

Mekinist getur valdið hjartavandamálum, eða aukið hjartavandamál sem eru til staðar (sjá einnig „Hjartakvillar“ í kafla 4) hjá sjúklingum sem taka Mekinist samhliða dabrafeníbi.

Láttu lækninn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm. Læknirinn mun gera rannsóknir til að staðfesta að hjartað starfi eðlilega fyrir og meðan á meðferð með lyfinu stendur. Láttu lækninn strax vita ef þú finnur fyrir þungum, hröðum eða óreglulegum hjartslætti, sundli, þreytu, vægum svima, mæði, þrota á fótleggjum. Læknirinn getur ákveðið að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg ef nauðsyn krefur.

Breytingar á húð sem geta bent til nýs húðkrabbameins

Læknirinn mun skoða húðina áður en þú byrjar að nota lyfið og reglulega á meðan þú notar það.

Segðu læknum strax frá því ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á húðinni meðan þú ert að nota lyfið eða eftir að meðferðinni lýkur (sjá einnig kafla 4).

Augnvandamál

Þú skalt láta læknum skoða í þér augun á meðan þú notar þetta lyf.

Láttu læknum strax vita ef þú færð roða eða ertingu í augu, þokusýn, augnverk eða aðrar sjóntruflanir meðan á meðferðinni stendur (sjá einnig kafla 4).

Meknist getur valdið augnvandamálum þ.m.t. blindu. Notkun Meknist er ekki ráðlögð ef þú hefur fengið stíflu í æðina frá auganu (sjónubláæðalokun). Láttu læknum strax vita ef þú færð eftirtalin einkenni augnvandamála: þokusýn, sjóntap eða aðrar breytingar á sjón, sérð litabletti eða bauga (óskýrar útlínur umhverfis hluti) meðan á meðferðinni stendur. Læknirinn getur ákveðið að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg ef nauðsyn krefur.

Lifrarvandamál

Meknist eða samhliðanotkun þess með dabrafenibi getur valdið lifrarvandamálum sem geta þróast yfir í alvarlega sjúkdóma svo sem lifrabólgu og lifrabilun, sem getur verið banvæn. Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með þér. Einkenni þess að lifrin starfi ekki eðlilega geta verið:

- minnkuð matarlyst
- ógleði
- uppköst
- verkur í maga (kviðarholi)
- gulnun húðar eða hvítunnar í augunum (gula)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð

Segðu læknum frá því eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Lungna- eða öndunarvandamál

Segðu læknum frá því ef þú ert með lungna- eða öndunarvandamál, þ.m.t. öndunarerfiðleika sem oft fylgir þurr hósti, mæði og þreyta. Læknirinn gæti gert ráðstafanir til að láta rannsaka lungnastarfsemina áður en þú byrjar að nota lyfið.

Vöðvaverkir

Meknist getur valdið niðurbroti vöðva (rákvöðvalýsa). **Segðu læknum frá því** eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna:

- vöðvaverkir
- dökkleitt þvag vegna nýrnaskemmda

Ef nauðsyn krefur getur verið að læknirinn ákveði að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana endanlega.

→ Lesið upplýsingar um „Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.

Gat á maga eða þörmum (gatmyndun)

Notkun Meknist eða Meknist samhliða dabrafenibi getur aukið hættu á gatmyndun á þarmavegg. Láttu læknum vita eins fljótt og hægt er ef þú færð verulegan kviðverk.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá einstaklingum á meðferð með Meknist ásamt dabrafenibi. Láttu læknum strax vita ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á húðinni (sjá upplýsingar í kafla 4 um einkenni sem þarf að hafa í huga).

Bólgsjúkdómur sem leggst einkum á húð, lungu, augu og eitla

Bólgsjúkdómur sem leggst einkum á húð, lungu, augu og eitla (sarklíki). Algeng einkenni sarklíkis geta verið hósti, mæði, bólgnir eitlar, sjóntruflanir, hiti, þreyta, verkur og bólgnir liðir og aumur hnúðar á húðinni. Segðu læknum frá því ef þú færð einhver þessara einkenna.

Ónæmiskerfi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur Meginist samhliða dabrafenibi valdið ástandi (eítill- og trafrumnageri með rauðkornaáti (HLH)) þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar trafrumur og eítillfrumur. Einkenni geta m.a. verið stækkuð lifur og/eða milta, húðútbrot, stækkaðir eitlar, öndunarerfiðleikar, mar myndast auðveldlega, óeðlileg starfsemi nýrna og hjartakvillar. Láttu læknum strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólga eitla, mar eða útbrot á húð.

Æxlislýsuheilkenni

Ef þú finnur fyrir eftirtöldum einkennum skaltu strax láta læknum vita því þetta getur verið lífshættulegt ástand: Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsáttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minnkað þvagmagn og þreyta. Þetta getur verið af völdum hóps fylgikvilla sem tengjast efnaskiptum og geta komið fram meðan á krabbameinsmeðferð stendur og er vegna niðurbrots æxlisfruma (æxlislýsuheilkenni) sem getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4).

Börn og unglingar

Notkun Meginist er ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum þar sem verkun Meginist hjá einstaklingum yngri en 18 ára er ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Meginist

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, áður en meðferðin er hafin. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils. Skráið niður lyfin sem notuð eru svo hægt sé að sýna læknum, lyfjafræðingnum eða hjúkrunarfræðingnum þegar notkun er hafin á nýju lyfi.

Notkun Meginist með mat eða drykk

Mikilvægt er að taka Meginist á fastandi maga því fæða hefur áhrif á frásog lyfsins í líkamanum (sjá kafla 3).

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Notkun Meginist er ekki ráðlögð á meðgöngu.

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Meginist getur skaðað ófædda barnið.
- Ef þú ert kona á barneignaraldri skalt þú nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar Meginist og í að minnsta kosti 16 vikur eftir að notkun þess er hætt.
- Ekki er víst að hormónagetnaðarvarnarlyf (svo sem pillan, stungulyf eða plástrar) virki eins vel á meðan þú notar Meginist ásamt dabrafenibi. Þú þarft að nota aðra tegund örugggra getnaðarvarna til að þú verðir ekki þunguð á meðan þú notar þessi lyf saman. Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.
- Láttu læknum strax vita ef þú verður þunguð á meðan þú notar Meginist.

Notkun Meginist er ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf

Það er ekki vitað hvort innihaldsefni Meginist geti borist í brjóstamjól.

Ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti verður þú að láta læknum vita. Mælt er með því að konur sem nota Meginist séu ekki með barn á brjósti. Þú og lækningarnir verðið að ákveða hvort þú takir Meginist eða hafir barn á brjósti.

Frjósemi – bæði karla og kvenna

Meginist getur skert frjósemi hjá bæði körlum og konum.

Notkun Mekinist samhliða dabrafenibi: Dabrafenib getur dregið óafturkræft úr frjósemi hjá körlum. Að auki getur sæðisfrumum karla sem eru á meðferð með dabrafenibi fækkað og ekki er víst að fjöldi sæðisfruma verði aftur eðlilegur eftir að meðferð með lyfinu er hætt.

Áður en meðferð með dabrafenibi hefst skaltu ræða við lækinn um möguleika til að auka líkur á að eignast börn í framtíðinni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um áhrif lyfsins á frjósemi.

Akstur og notkun véla

Mekinist getur valdið aukaverkunum sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Forðist akstur og notkun véla ef þreyta eða máttleysi, sjóntruflanir eða þróttleysi koma fram.

Lýsingu á þessum áhrifum er að finna í öðrum köflum (sjá kafla 2 og 4). Lesið leiðbeiningarnar í þessum fylgiseðli.

Ef eitthvað er óljóst skal ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn. Sjúkdómurinn, einkenni eða aðstæður við meðferð geta einnig haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Mekinist inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Mekinist

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hve mikið á að taka

Venjulegur skammtur af Mekinist þegar það er annaðhvort notað eitt sér eða ásamt dabrafenibi er ein 2 mg tafla einu sinni á dag. Ráðlagður skammtur af dabrafenibi þegar það er notað ásamt Mekinist er 150 mg tvisvar á dag.

Læknirinn getur ákveðið að minnka skammtinn ef aukaverkanir koma fram.

Ekki taka meira af Mekinist en lækinn hefur ráðlagt, þar sem það getur aukið hættuna á aukaverkunum.

Hvernig taka á lyfið

Gleypið töfluna í heilu lagi með fullu glasi af vatni.

Takið Mekinist einu sinni á dag, á fastandi maga (a.m.k. 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir máltíð). Þetta þýðir að:

- eftir að þú tekur Mekinist verður þú að bíða í a.m.k. 1 klst. með að borða.
- eftir að þú borðar verður þú að bíða í a.m.k. 2 klst. áður en þú tekur Mekinist.

Takið Mekinist á u.þ.b. sama tíma dag hvern.

Ef tekinn er stærri skammtur af Mekinist en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn og fáðu ráðleggingar ef þú tekur of margar töflur af Mekinist. Sýndu þeim umbúðirnar utan af Mekinist og þennan fylgiseðil ef unnt er.

Ef gleymist að taka Mekinist

Ef innan við 12 klst. eru frá því gleymdist að taka skammtinn skal taka hann um leið og munað er eftir því.

Ef meira en 12 klst. eru frá því gleymdist að taka skammtinn skal sleppa skammtinum og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Síðan skal halda áfram að taka töflurnar reglulega á sama tíma og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Mekinist

Notaðu Mekinist eins lengi og lækningin mælir með því. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Hvernig nota á Mekinist samhliða dabrafenibi

- Notaðu Mekinist samhliða dabrafenibi nákvæmlega eins og lækningin, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn segja til um. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka Mekinist eða dabrafenib nema lækningin, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn segi þér að gera það.
- Taktu **Mekinist einu sinni á dag** og **dabrafenib tvisvar á dag**. Það getur verið gott fyrir þig að venja þig á að taka bæði lyfin á sama tíma á hverjum degi. Mekinist á að taka **annaðhvort** með morgunskammtinum af dabrafenibi **eða** kvöldskammtinum af dabrafenibi. Um það bil 12 klst. eiga að líða á milli dabrafenib skammtanna.
- Taktu Mekinist og dabrafenib á fastandi maga, að minnsta kosti einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir máltíð. Gleypið í heilu lagi með fullu glasi af vatni.
- Ef þú gleymir að taka skammt af Mekinist eða dabrafenibi skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ekki bæta upp fyrir skammt sem gleymdist heldur taka bara næsta skammt á venjulegum tíma:
 - Ef það eru innan við 12 klst. þar til þú átt að taka næsta skammt af Mekinist, sem er tekinn einu sinni á dag.
 - Ef það eru innan við 6 klst. þar til þú átt að taka næsta skammt af dabrafenibi, sem er tekinn tvisvar á dag.
- Ef þú hefur tekið of mikið af Mekinist eða dabrafenibi skaltu tafarlaust hafa samband við lækningin, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn. Hafðu Mekinist töflurnar og dabrafenib hylkin með þér ef hægt er. Ef hægt er skaltu sýna þeim pakkningarnar með Mekinist og dabrafenibi og hvorum fylgiseðli.
- Ef þú færð aukaverkanir getur lækningin ákveðið að þú eigir að taka minni skammta af Mekinist og dabrafenibi. Taktu skammtana af Mekinist og dabrafenibi nákvæmlega eins og lækningin, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn segja til um.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Hjartakvillar

Mekinist getur haft áhrif á hve vel hjartað dælir blóði. Meiri líkur eru á að einstaklingar sem hafa hjartavandamál fyrir verði fyrir þessum áhrifum. Fylgst verður með hjartavandamálum hjá þér á meðan þú tekur Mekinist. Einkenni hjartavandamála eru:

- að finna fyrir þungum, hröðum eða óreglulegum hjartslætti
- sundl
- þreyta
- vægur svimi
- mæði
- þroti á fótleggjum

Láttu lækningin vita eins fljótt og unnt er ef einhver þessara einkenna koma fram, annaðhvort í fyrsta sinn eða ef þau versna.

Hár blóðþrýstingur

Mekínist getur valdið eða aukið háþrýsting. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn skulu hafa eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með Mekínist stendur. Hafið strax samband við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn ef hár blóðþrýstingur kemur fram, eykst eða ef þú færð slæman höfuðverk, vægan svima eða sundl.

Blæðingavandamál

Mekínist getur valdið alvarlegum blæðingavandamálum, einkum í heila og maga. Hafið strax samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing og leitið eftir læknishjálp án tafar ef einhver óvenjuleg einkenni blæðinga koma fram þ.m.t.:

- höfuðverkur, sundl eða máttleysi
- ef hóstað er upp blóði eða blóðkekkjum
- ef kastað er upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi
- rauðar eða svartar tjórukenndar hægðir

Augnvandamál (sjóntruflanir)

Mekínist getur valdið augnvandamálum. Notkun Mekínist er ekki ráðlögð ef þú hefur verið með bláæðastíflu í sjónu. Læknirinn getur mælt með augnskoðun áður en þú tekur Mekínist og á meðan þú tekur það. Læknirinn getur beðið þig að hætta að taka Mekínist eða vísað þér til sérfræðings ef einkenni frá sjón koma fram sem eru m.a.:

- sjóntap
- roði og erting í augum
- litablettir sjást
- baugar (óskýrar útlínur utan um hluti)
- þokusýn

Húðbreytingar

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá einstaklingum á meðferð með Mekínist ásamt dabrafenibi (tíðni ekki þekkt). Ef þú tekur eftir einhverju af eftirtöldu:

- rauðleitum flekkjum á bol sem eru hringlaga eða eins og skotskífur með blöðrum í miðjunni. Húðflögnun. Sárur í munni, hálsi, nafi, á kynfærum og augum. Áður en þessi alvarlegu húðútbrot koma fram getur hiti og Inflúensulík einkenni komið fram (Stevens-Johnson heilkenni).
 - útbreiddum útbrotum, hita og stækkuðum eitlum (DRESS-heilkenni eða lyfjaofnæmisheilkenni).
- ➔ **skaltu hætta að nota lyfið og leita strax læknisaðstoðar.**

Allt að 3 af hverjum 100 einstaklingum sem taka Mekínist samhliða dabrafenibi geta fengið aðra tegund húðkrabbameins sem kallast *flöguþekjukrabbamein í húð*. Aðrir geta fengið húðkrabbamein sem kallast *grunnfrumukrabbamein*. Þessar húðbreytingar eru yfirleitt staðbundnar, hægt er að fjarlægja þær með skurðaðgerð og hægt er að halda meðferð með Mekínist og dabrafenibi áfram án þess að gera hlé.

Sumir sem taka Mekínist samhliða dabrafenibi geta einnig tekið eftir myndun nýrra sortuæxla. Þessi sortuæxli eru yfirleitt fjarlægð með skurðaðgerð og hægt er að halda meðferð með Mekínist og dabrafenibi áfram án þess að gera hlé.

Læknirinn mun skoða á þér húðina áður en þú byrjar að taka dabrafenib, og skoða hana síðan mánaðarlega meðan á töku dabrafenibs stendur og í 6 mánuði eftir að þú hættir töku þess. Þetta er til að leita að nýjum húðkrabbameinum

Læknirinn mun einnig skoða höfuð þitt, hálsinn, munninn og eitlana, og brjóstkassi og magasvæðið verða skimuð (kallast sneiðmyndataka) reglulega. Þú munt einnig fara í blóðrannsóknir. Þessar rannsóknir eru til að greina hvort eitthvert annað krabbamein, þ.m.t. flöguþekjukrabbamein, er að myndast inni í líkamanum. Grindarholsskoðun (hjá konum) og endaðarmsskoðun eru einnig ráðlagðar fyrir og í lok meðferðarinnar.

Meðferð með Meginist einu sér eða samhliða dabrafenibi getur valdið útbrotum eða útbrotum er líkjast þrymlabólum. Fylgið leiðbeiningum læknisins varðandi hvað er hægt að gera til að fyrirbyggja útbrot. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn strax vita ef einhver þessara einkenna koma fram í fyrsta sinn eða ef þau versna.

Hafið strax samband við lækinn ef alvarleg húðútbrot ásamt einhverju neðangreindra einkenna koma fram: blöðrur á húðinni, blöðrur eða sár í munni, flögnun húðar, hiti, roði eða þroti í andliti eða á iljum.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita eins fljótt og unnt er ef útbrot koma fram eða versna.

Vöðvaverkur

Meginist getur valdið niðurbroti vöðva (rákvöðvalýsu). Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef ný eða verri einkenni koma fram, m.a.:

- vöðvaverkur
- dökkt þvag vegna nýrnaskemmda

Lungna- eða öndunarvandamál

Meginist getur valdið bólgu í lungum (lungnabólgu eða millivefslungnasjúkdómi). Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef ný eða verri einkenni lungna- eða öndunarvandamála koma fram m.a.:

- mæði
- hósti
- þreyta

Ónæmiskerfi

Láttu lækinn strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólga eitla, mar eða útbrot á húð. Þetta geta verið merki um ástand þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar trafrumur og eitilfrumur og geta valdið ýmiss konar einkennum (kallað eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti), sjá kafla 2 (tíðni mjög sjaldgæfar).

Æxlislýsuheilkenni

Láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirtöldum einkennum: Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsáttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minnkað þvagmagn og þreyta. Þetta geta verið merki um ástand sem er afleiðing hraðs niðurbrots æxlisfruma og getur verið banvænt hjá sumum einstaklingum (æxlislýsuheilkenni), sjá kafla 2 (tíðni ekki þekkt).

Hugsanlegar aukaverkanir sem geta komið fram hjá sjúklingum sem nota eingöngu Meginist

Aukaverkanir sem geta komið fram þegar Meginist er notað eitt sér eru eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hár blóðþrýstingur
- Blæðingar á mismunandi stöðum í líkamanum, sem geta verið vægar eða alvarlegar
- Hósti
- Mæði
- Niðurgangur
- Ógleði, uppköst
- Hægðatregða
- Magaverkur
- Munnþurrkur
- Húðútbrot, útbrot er líkjast þrymlabólum, roði í andliti, þurrkur eða kláði í húð (sjá einnig „Húðbreytingar“ framar í kafla 4)
- Óvenjulegt hárlos eða hárþynning
- Þróttleysi eða máttleysi eða þreyta
- Þroti á hand- eða fótleggjum (bjúgur á útlimum)
- Hiti

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum:

- Óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna er tengjast lifur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hárslíðursbólga í húð
- Naglakvillar svo sem breytingar á húð undir nöglum, verkur í nöglum, sýking og þroti í naglaböndum
- Sýking í húð (húðbeðsbólga)
- Húðútbrot með graftarfylltum blöðrum (sjá einnig „Húðbreytingar“ fyrir í kafla 4)
- Ofnæmisviðbrögð
- Vökvaskortur (lítið magn af vatni eða vökva)
- Þokusýn
- Þroti umhverfis augu
- Sjónvandamál (sjá einnig „Augnvandamál (sjóntruflanir)“ fyrir í kafla 4).
- Breytingar á því hvernig hjartað dælir blóði (starfstruflun í vinstri slegli) (sjá einnig „Hjartakvillar“ fyrir í kafla 4).
- Hjartsláttartíðni er lægri en eðlilegt er og/eða hjartsláttartíðni lækkar
- Staðbundinn þroti í vef
- Bólga í lungum (lungnabólga eða millivefslungnasjúkdómur)
- Eymsli í munni eða sár í munni, bólga í slímhúð
- Rauð, sprungin eða gróf þurr húð
- Hendur og fætur verða rauðir og aumir
- Þroti í andliti
- Bólga í slímhúð
- Þróttleysi
- Taugavandamál sem getur valdið verkjum, tilfinningarleysi eða stingjum í höndum og fótum og/eða vöðvaslappleika (útlægur taugakvilli)

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum:

- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), óeðlilegar niðurstöður prófa fyrir kreatínkínasa, ensíms sem finnast aðallega í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Þroti í auga vegna leka (æðu- og sjónukvilli) (sjá einnig „Augnvandamál (sjóntruflanir)“ fyrir í kafla 4)
- Þroti í taugum aftan við auga (doppubjúgur) (sjá einnig „Augnvandamál (sjóntruflanir)“ fyrir í kafla 4)
- Aðskilnaður ljósnæmu himnanna aftan við augað (sjónunnar) frá stuðningslögum sínum (sjónulos) (sjá einnig „Augnvandamál (sjóntruflanir)“ fyrir í kafla 4)
- Bláæðastífla í sjónu (sjá einnig „Augnvandamál (sjóntruflanir)“ fyrir í kafla 4)
- Skert dæluvirkni hjartans, veldur mæði, mikilli þreytu og þrota á ökkum og fótleggjum (hjartabilun)
- Gat á maga eða þörmum
- Bólga í þörmum (ristilbólga)
- Vöðvaniðurbrot sem getur valdið vöðvaverk og nýrnaskemmdum (rákvöðvalýsa)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Óreglulegur hjartsláttur (gáttasleglarof)

Aukaverkanir þegar Mekinist og dabrafenib eru notuð samhliða

Þegar þú tekur Mekinist og dabrafenib samhliða getur verið að þú fáir einhverjar af aukaverkununum sem taldar eru upp hér fyrir framan, þrátt fyrir að tíðni þeirra geti verið önnur (hærri eða lægri).

Þú getur einnig fengið **aðrar aukaverkanir af því að þú ert að taka dabrafenib** á sama tíma og Mekinist sem taldar eru upp hér fyrir neðan.

Segðu læknum frá því eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna, annaðhvort í fyrsta skipti eða það hefur versnað.

Lestu fylgiseðilinn með dabrafenibi fyrir nákvæmari upplýsingar um aukaverkanir sem þú getur fengið þegar þú notar það lyf.

Aukaverkanir sem geta komið fram þegar Mekinist er notað samhliða dabrafenibi eru eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Bólga í nefi og hálsi
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Sundl
- Hár blóðþrýstingur
- Blæðing á ýmsum stöðum í líkamanum, sem getur verið væg eða alvarleg
- Hósti
- Magaverkur
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Ógleði, uppköst
- Útbrot, þurr húð, kláði, húðroði
- Liðverkir, vöðvaverkir eða verkir í höndum eða fótum
- Vöðvakrampar
- Þróttleysi, máttleysi
- Kuldahrollur
- Þroti á höndum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- Hiti
- Flensulík veikindi

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknunum

- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknunum sem tengjast lifur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Þvagfærasýking
- Áhrif á húð, þ.m.t. sýking í húð (húðbeðsbólga), bólga í hársekkjunum í húðinni, naglakvillar, svo sem breytingar á naglbeði, verkir í nöglum, sýking og þroti í naglböndum, húðútbrot með graftarfylltum blöðrum, flöguþekjukrabbamein í húð (tegund húðkrabbameins), totuvarta (tegund húðæxlis sem yfirleitt er skaðlaus), vörtulíkur vöxtur, aukin viðkvæmni húðarinnar fyrir sólarljósi (sjá einnig „Húðbreytingar“ fyrir í kafla 4)
- Vökvaskortur (lítið magn af vatni eða vökva)
- Þokusýn, sjónkvillar, bólga í auga (æðahjúpsbólga)
- Skert dæluvirkni hjartans
- Lágur blóðþrýstingur
- Staðbundinn þroti í vefjum
- Mæði
- Munnþurrkur
- Særindi eða sár í munni, bólga í slímhúð
- Kvillar sem líkjast þrymlabólum
- Þykkun ysta lags húðarinnar (siggmein), grófir hreistraðir flekkir á húð eða hörð húð (geislunarhyrning), hrjúf eða sprungin húð
- Aukin svitamyndun, nætursviti
- Óvenjulegt hárlos eða hárþynning
- Rauðar, aumar hendur og fætur
- Bólga í fitulaginu undir húðinni (fituvefsbólga)
- Bólga í slímhúð
- Þroti í andliti
- Taugavandamál sem getur valdið verkjum, tilfinningarleysi eða stingjum í höndum og fótum og/eða vöðvaslappleika (útlægur taugakvilli)

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknunum

- Lítið magn hvítra blóðkorna
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna), og tegundar hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- Lítið af natríum (blóðnatríumlækkun) eða fosfati (blóðfosfatlækkun) í blóði
- Aukning blóðsykurs
- Aukning kreatínkínasa, ensíms sem finnst aðallega í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- Aukning sumra efna (ensíma) sem lifrin myndar

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Nýtt húðkrabbamein (sortuæxli)
- Húðsepar
- Ofnæmisviðbrögð
- Breytingar á augum, þ.m.t. þroti í auga vegna leka (æðu- og sjónukvilli), ljósnæma himnan aftast í auganu (sjónhimnan) skilst frá stuðningslögum sínum (sjónulos) og þroti umhverfis augun
- Hjartsláttartíðni er lægri en eðlilegt er og/eða hjartsláttartíðni lækkar
- Bólga í lungum (lungnabólga)
- Brisbólga
- Bólga í þörmum (ristilbólga)
- Nýrnabilun
- Bólga í nýrum
- Bólgujúkdómur sem leggst einkum á húð, lungu, augu og eitla (sarklíki)
- Óreglulegur hjartsláttur (gáttasleglarof)
- Upphleyptir, sárir, rauðir til dökkrauðir eða fjólubláir húðblettir eða sár sem koma aðallega fram á hand- og fótleggjum, í andliti og á hálsi, ásamt hita (einkenni bráðs dauðkyrningahúðkvilla)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Gat á maga eða þörmum

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Bólga í hjartavöðvanum sem getur valdið mæði, hita, hjartsláttarónotum og brjóstverk.
- Bólgin, flagnandi húð (skinnflagningsbólga).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Mekinist

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Geymið glasið vel lokað með þurrkefninu í (lítið sívalt ílát).

Eftir að glasið hefur verið opnað má geyma það í 30 daga við lægri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Mekinist inniheldur

- Virka innihaldsefnið er trametinib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur trametinibtvímetýlsúlfoxíð sem jafngildir 0,5 mg eða 2 mg af trametinibi.
- Önnur innihaldsefni eru
 - Tafla: mannítól (E421), örkristallaður sellulósi (E460), hýprómellósi (E464), natríumkroskarmellósi (E468), magnesíumsterat (E470b), natríumlárlsúlfat og kísilkvoða (E551).
 - Filmuhúð: hýprómellósi (E464), útantvíoxíð (E171), pólýetýlenglýkól, gult járnnoxíð (E172) (í 0,5 mg töflunum), pólýsorbit 80 (E433) og rautt járnnoxíð (E172) (í 2 mg töflunum).

Lýsing á útliti Mekinist og pakkningastærðir

Mekinist 0,5 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, næstum sporöskjulaga, tvíkúptar, með fyrirtækismerki þrykkt í aðra hliðina og „TT“ í hina.

Mekinist 2 mg filmuhúðaðar töflur eru bleikar, kringlóttar, tvíkúptar, með fyrirtækismerki þrykkt í aðra hliðina og „LL“ í hina.

Filmuhúðuðu töflurnar fást í ógegnsæjum hvítum plastglösum með skrúfloki úr plasti. Í einu glasi eru 7 eða 30 töflur.

Í glösunum er einnig kísilþurrkefni í litlu sívölu íláti. Þurrkefnið verður að vera í glasinu og ekki má gleypa það.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D 90429 Nürnberg
Þýskaland

Glaxo Wellcome, S.A.

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

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.