BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter
Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 0,5 mg trametinib.

Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 2 mg trametinib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter

Gula, modifierat ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 5,0 x 9,0 mm, med företagets logotyp präglad på den ena sidan och ”TT” på den andra.

Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter

Rosa, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 7,6 mm, med företagets logotyp präglad på den ena sidan och ”LL” på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melanom

Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Trametinib monoterapi har inte uppvisat klinisk aktivitet hos patienter med sjukdomsprogression på tidigare behandling med BRAF-hämmare (se avsnitt 5.1).

Adjuvant behandling av melanom

Trametinib i kombination med dabrafenib är avsett för adjuvant behandling av vuxna patienter med melanom Stadie III med en BRAF V600-mutation, efter fullständig resektion.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Trametinib i kombination med dabrafenib är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med trametinib ska endast inledas och övervakas av läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Innan patienterna tar trametinib måste BRAF V600-mutation ha bekräftats med ett validerat test.

Dosering

Rekommenderad dos av trametinib, antingen som monoterapi eller i kombination med dabrafenib, är 2 mg en gång dagligen. Den rekommenderade dosen av dabrafenib, vid användning i kombination med trametinib, är 150 mg två gånger dagligen.

Behandlingstid

Behandling med trametinib rekommenderas pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller tills patienten får oacceptabla biverkningar (se tabell 2). Vid adjuvant behandling av melanom, ska patienterna behandlas under en period av 12 månader om det inte finns sjukdomsåterfall eller oacceptabla biverkningar.

Missade doser

Om en dos trametinib missats ska den endast tas om det är mer än 12 timmar kvar till nästa planerade dos.

Om en dos dabrafenib missats, när trametinib ges i kombination med dabrafenib, ska dosen dabrafenib endast tas om det är mer än 6 timmar kvar till nästa planerade dos.

Dosjusteringar

För att hantera biverkningar kan dossänkning, behandlingsuppehåll eller utsättning av behandlingen bli nödvändigt (se tabell 1 och 2).

Dosjusteringar rekommenderas inte för biverkningar av kutant skivepitelkarcinom (cuSCC) eller nya primära melanom (se produktresumén för dabrafenib för mer information).

Tabell 1 Rekommenderade dossänkningar

Dossteg	**Trametinibdos** Som monoterapi eller i kombination med dabrafenib	**Dabrafenibdos*** Endast vid kombinationsanvändning med trametinib
Startdos	2 mg en gång dagligen	150 mg två gånger dagligen
1:a dossänkning	1,5 mg en gång dagligen	100 mg två gånger dagligen
2:a dossänkning	1 mg en gång dagligen	75 mg två gånger dagligen
3:e dossänkning (endast kombination)	1 mg en gång dagligen	50 mg två gånger dagligen
Dosjustering av trametinib till mindre än 1 mg en gång dagligen rekommenderas inte, oavsett vid användning som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Dosjustering av dabrafenib till mindre än 50 mg två gånger dagligen rekommenderas inte i kombination med trametinib.		
*Se produktresumén för dabrafenib, Dosering och administreringssätt, för doseringsinstruktioner vid monoterapibehandling med dabrafenib.		

Tabell 2 Dosändringsschema baserat på graden av eventuella biverkningar (exklusive feber)

Grad (CTCAE)*	**Rekommenderade ändringar av trametinibdosen** Vid monoterapi eller i kombination med dabrafenib
Grad 1 eller grad 2 (tolererbara)	Fortsätt behandlingen och följ upp efter kliniskt behov.
Grad 2 (ej tolererbara) eller grad 3	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas.
Grad 4	Avbryt behandlingen permanent, eller avbryt tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas.
* Intensitet hos kliniska biverkningar graderade enligt Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)	

När patientens biverkningar åter är hanterbara kan doshöjning med samma dossteg som vid dossänkningen övervägas. Trametinibdosen ska inte överstiga 2 mg en gång dagligen.

Feber
Om en patients kroppstemperatur är ≥38 ºC, ska behandlingen avbrytas (trametinib när det används som monoterapi och både trametinib och dabrafenib när de används i kombination). Vid återfall kan behandlingen också avbrytas vid det första symtomet på feber. Behandling med antipyretika såsom ibuprofen eller paracetamol bör inledas. Användning av orala kortikosteroider bör övervägas i de fall där antipyretika är otillräckliga. Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på infektion och, vid behov, behandlas i linje med lokal praxis (se avsnitt 4.4). Trametinib, eller både trametinib och dabrafenib när det används i kombination, kan återinsättas om patienten är symtomfri i minst 24 timmar antingen (1) på samma dosnivå eller (2) reducerad med en dosnivå om febern är återkommande och/eller åtföljs av andra allvarliga symtom såsom uttorkning, hypotension eller njursvikt.

Om behandlingsrelaterade toxiciteter uppträder när trametinib används i kombination med dabrafenib, bör båda behandlingarna dossänkas samtidigt, avbrytas eller sättas ut. Undantag där dosjusteringar är nödvändiga för endast en av de två behandlingarna beskrivs nedan för uveit, RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter (främst relaterat till dabrafenib), reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF), retinalvensocklusion (RVO), näthinneavlossning (RPED) och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (främst relaterat till trametinib).

Undantag för dosjustering (där endast en av två behandlingar är dossänkt) för utvalda biverkningar

Uveit
Inga dosjusteringar krävs för uveit så länge effektiva lokala behandlingar kan kontrollera inflammation i ögonen. Vid uteblivet svar på lokal ögonbehandling, ska uppehåll med dabrafenib göras tills ögoninflammationen läkt. Därefter kan dabrafenib återinsättas, reducerat med en dosnivå. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.4).

RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter
För- och nackdelarna måste övervägas innan fortsatt behandling med dabrafenib till patienter med icke-kutan malignitet som har en RAS-mutation. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib.

Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)/vänsterkammardysfunktion
Behandlingen med trametinib ska avbrytas om patienterna får en asymtomatisk absolut minskning av LVEF på >10 % jämfört med vid baslinjen och om ejektionsfraktionen ligger under institutionens lägsta normalvärde (LLN) (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när trametinib tas i kombination med dabrafenib. Om LVEF återgår till det normala kan behandling med trametinib återupptas, dock med dosen sänkt ett steg och under noggrann uppföljning (se avsnitt 4.4).

Trametinib ska sättas ut permanent hos patienter med vänsterkammardysfunktion grad 3 eller 4, eller kliniskt signifikant LVEF-minskning, som inte återgår till det normala inom 4 veckor (se avsnitt 4.4).

Retinalvensocklusion (RVO) och näthinneavlossning (RPED)
Om patienterna rapporterar nya synstörningar, såsom centralt skotom, dimsyn eller synförlust någon gång under trametinibbehandlingen, rekommenderas omedelbar undersökning av oftalmolog. Behandling med trametinib, oavsett om den ges som monoterapi eller i kombination med dabrafenib, bör sättas ut permanent hos patienter som diagnostiseras med RVO. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när trametinib tas i kombination med dabrafenib. Vid diagnostiserad RPED, följ dosändringarna i tabell 3 nedan för trametinib (se avsnitt 4.4).

Tabell 3 Rekommenderade dosändringar för trametinib vid RPED

RPED grad 1	Fortsätt behandlingen med månatliga undersökningar av näthinnan tills problemet försvunnit. Om RPED förvärras, följ anvisningarna nedan och gör uppehåll i trametinibbehandlingen i upp till 3 veckor.
RPED grad 2–3	Gör uppehåll i trametinibbehandlingen i upp till 3 veckor.
RPED grad 2–3 som återgår till grad 0–1 inom 3 veckor	Återuppta trametinibbehandlingen med lägre dos (sänkt med 0,5 mg) eller avbryt trametinibbehandlingen hos patienter som tar trametinib 1 mg dagligen.
RPED grad 2–3 som inte återgår till åtminstone grad 1 inom 3 veckor	Sätt ut trametinib permanent.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit
Behandlingen med trametinib måste avbrytas hos patienter med misstänkt ILD eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva pulmonella symtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar. Behandlingen med trametinib måste sättas ut permanent för patienter med behandlingsrelaterad ILD eller pneumonit. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när trametinib tas i kombination med dabrafenib vid fall av ILD eller pneumonit.

<u>Särskilda populationer</u>
Nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns inga data om trametinib hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och det eventuella behovet av justering av startdosen kan därför inte bedömas. Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion när det ges som monoterapi eller i kombination med dabrafenib.

Nedsatt leverfunktion
Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Tillgängliga data från en klinisk farmakologisk studie indikerar en begränsad påverkan av måttligt till gravt nedsatt leverfunktion på exponeringen av trametinib (se avsnitt 5.2). Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion när det ges som monoterapi eller i kombination med dabrafenib.

Icke-kaukasier
Säkerhet och effekt för trametinib hos icke-kaukasier har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre
Det krävs ingen initial dosjustering för patienter >65 år. Tätare dosjusteringar (se tabell 1 och 2 ovan) kan krävas för patienter >65 år (se avsnitt 4.8).

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för trametinib tabletter för barn och ungdomar (<18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Studier på unga djur har visat biverkningar av trametinib som inte observerades hos vuxna djur (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

Trametinib ska tas peroralt med ett helt glas vatten. Tabletterna ska inte tuggas eller krossas och de ska tas utan mat, minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Det rekommenderas att trametinibdosen tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. När trametinib och dabrafenib tas i kombination, ska den dagliga engångsdosen av trametinib tas tillsammans med antingen morgon- eller kvällsdosen av dabrafenib vid samma tidpunkt varje dag.

Vid kräkning efter intag av trametinib ska patienten inte ta en ny dos utan ta nästa dos som planerat.

Läs produktresumén för dabrafenib för information om administreringssätt när det ges i kombination med trametinib.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

När trametinib ges i kombination med dabrafenib måste produktresumén för dabrafenib konsulteras innan behandling påbörjas. För ytterligare information om varningar och försiktighet associerat med behandling med dabrafenib, vänligen se produktresumén för dabrafenib.

BRAF V600-test

Effekt och säkerhet för trametinib har inte undersökts hos patienter vars melanom testats negativt med avseende på BRAF V600-mutation.

Trametinib som monoterapi jämfört med BRAF-hämmare

Inga kliniska studier har utförts där trametinib som monoterapi jämförs med en BRAF-hämmare hos patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Baserat på jämförande crossover-studier synes total överlevnad och progressionsfri överlevnad vara desamma för trametinib och BRAF-hämmare, dock var total responsfrekvens lägre hos patienter som behandlades med trametinib än hos patienter som behandlades med BRAF-hämmare.

Trametinib i kombination med dabrafenib hos patienter med melanom som har progredierat på en BRAF-hämmare

Data hos patienter som tar kombinationen trametinib med dabrafenib, vilka haft sjukdomsprogression under tidigare behandling med en BRAF-hämmare, är begränsade. Dessa data visar att effekten av kombinationen kommer att vara lägre hos dessa patienter (se avsnitt 5.1). Därför ska andra behandlingsalternativ övervägas innan behandling med kombinationen påbörjas i denna population som tidigare behandlats med BRAF-hämmare. Sekvenseringen av behandlingar efter progression med en BRAF-hämmare har inte fastställts.

Nya maligniteter

Nya maligniteter, kutana och icke-kutana, kan förekomma när trametinib används i kombination med dabrafenib.

Kutana maligniteter

Kutant skivepitelkarcinom (cuSCC)
Fall av cuSCC (inklusive keratoakantom) har rapporterats hos patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib. Fall av cuSCC kan hanteras med excision och kräver inte behandlingsjustering. Vänligen se produktresumén för dabrafenib (avsnitt 4.4).

Nya primära melanom
Nya primära melanom rapporterades hos patienter som fått trametinib i kombination med dabrafenib. Fall av nya primära melanom kan hanteras med excision och kräver inte behandlingsjustering. Vänligen se produktresumén för dabrafenib (avsnitt 4.4).

Icke-kutana maligniteter

Baserat på dess verkningsmekanism kan dabrafenib öka risken för icke-kutana maligniteter när RAS-mutationer finns närvarande. När trametinib används i kombination med dabrafenib hänvisas till produktresumén för dabrafenib (avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av trametinib krävs för RAS-mutationspositiva maligniteter när det tas i kombination med dabrafenib.

Blödning

Blödningar, inklusive större blödningar och blödningar med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som behandlats med trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Risken för dessa händelser hos patienter med lågt antal trombocyter (<75 000) har inte fastställts eftersom sådana patienter exkluderades från kliniska prövningar. Blödningsrisken kan öka vid samtidig användning av trombocythämmare eller vid antikoagulantiabehandling. Om blödningar uppstår ska patienter behandlas efter kliniskt behov.

Reducerad LVEF/vänsterkammardysfunktion

Trametinib har rapporterats reducera LVEF vid behandling som monoterapi eller i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar var mediantiden till debut av första förekomsten av vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och reducerad LVEF mellan 2 och 5 månader.

Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt vänsterkammarfunktion. Patienter med vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt av New York Heart Association-klass II, III eller IV, akut koronarsyndrom under de senaste 6 månaderna, kliniskt signifikanta okontrollerade arytmier eller okontrollerad hypertoni, uteslöts från de kliniska prövningarna. Säkerheten vid användning i dessa patientgrupper är därför okänd. LVEF ska bedömas hos alla patienter innan behandling med trametinib sätts in, en månad efter insättningen och därefter med cirka 3 månaders intervall under hela behandlingstiden (se avsnitt 4.2 avseende dosjusteringar).

Hos patienter som behandlas med trametinib i kombination med dabrafenib, har det förekommit enstaka rapporter om akut, svår vänsterkammardysfunktion på grund av myokardit. Fullständig återhämtning observerades vid avbrytande av behandling. Läkare bör vara uppmärksamma på risken för myokardit hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade tecken eller symtom på hjärtbesvär.

Feber

Feber har rapporterats i kliniska prövningar med trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Förekomst och allvarlighetsgrad av feber ökar vid kombinationsbehandling (se produktresumén för dabrafenib avsnitt 4.4). För patienter som får trametinib i kombination med dabrafenib kan feber åtföljas av svåra frossbrytningar, dehydrering och hypotoni som i vissa fall kan leda till akut njurinsufficiens.

Behandlingen (trametinib när det används som monoterapi och både trametinib och dabrafenib när det används i kombination) ska avbrytas om patientens kroppstemperatur är ≥38 ºC (se avsnitt 5.1). Vid

återfall kan behandlingen också avbrytas vid det första symtomet på feber. Behandling med antipyretika som ibuprofen eller paracetamol bör påbörjas. Användning av orala kortikosteroider bör övervägas i de fall då antipyretika är otillräckliga. Patienter ska utvärderas med avseende på tecken och symtom på infektion. Behandlingen kan återinsättas när febern försvinner. Om febern är förknippad med andra allvarliga tecken eller symtom, bör behandlingen återinsättas med en reducerad dos när väl febern upphört och som kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2).

Hypertoni

Blodtryckshöjning har rapporterats i samband med trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib, hos patienter med eller utan redan befintlig hypertoni (se avsnitt 4.8). Blodtrycket bör mätas vid baslinjen och kontrolleras under behandling med trametinib, med standardbehandling för att hålla hypertonin under kontroll efter behov.

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

I en fas III-prövning utvecklade 2,4 % (5/211) av patienterna som behandlades med trametinib monoterapi ILD eller pneumonit, sjukhusvistelse krävdes för samtliga fem patienter. Mediantiden till debut av ILD eller pneumonit var 160 dagar (mellan 60 och 172 dagar). I studierna MEK115306 och MEK116513 utvecklade <1 % (2/209) respektive 1 % (4/350) av patienterna som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib pneumonit eller ILD (se avsnitt 4.8).

Behandlingen med trametinib ska avbrytas hos patienter med misstänkt interstitiell lungsjukdom eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva lungsymtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar. Behandlingen med trametinib ska sättas ut permanent för patienter med behandlingsrelaterad ILD eller pneumonit (se avsnitt 4.2). Om trametinib används i kombination med dabrafenib kan behandling med dabrafenib fortsätta med samma dosering.

Synnedsättning

Sjukdomar förknippade med synstörningar, t.ex. RPED och RVO kan förekomma med trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib. Symtom som dimsyn, nedsatt synskärpa och andra synfenomen har rapporterats i kliniska prövningar med trametinib (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar har även uveit och iridocyklit rapporterats hos patienter som behandlas med trametinib i kombination med dabrafenib.

Trametinib rekommenderas inte till patienter med RVO i anamnesen. Säkerheten för trametinib hos patienter med predisponerande faktorer för RVO, inklusive okontrollerat glaukom eller okulär hypertension, okontrollerad hypertoni, okontrollerad diabetes mellitus eller hyperviskositets- eller hyperkoagulationssyndrom i anamnesen, har inte fastställts.

Om patienterna rapporterar nya synstörningar, såsom centralt skotom, dimsyn eller synförlust någon gång under trametinibbehandlingen, rekommenderas omedelbar undersökning av oftalmolog. Vid diagnostiserad RPED ska doseringsschemat i tabell 3 följas (se avsnitt 4.2), vid diagnostiserad uveit vänligen se produktresumén för dabrafenib avsnitt 4.4. Patienter som fått diagnosen RVO ska omedelbart avsluta behandlingen med trametinib. Vid diagnostiserad RVO eller PRED krävs inga dosjusteringar av dabrafenib när det tas i kombination med trametinib. Vid diagnostiserad uveit krävs inga dosjusteringar av trametinib när det tas i kombination med dabrafenib.

Hudutslag

Hudutslag har observerats hos cirka 60 % av patienterna i studier med trametinib som monoterapi och hos cirka 24 % av patienterna när trametinib används i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Majoriteten av dessa fall var av grad 1 eller 2 och krävde inte behandlingsavbrott eller dossänkning.

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som tar trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). I vissa fall kunde patienterna fortsätta behandlingen med trametinib. I mer allvarliga fall krävdes sjukhusvistelse, behandlingsavbrott eller permanent utsättning av trametinib eller trametinib och dabrafenib kombinationen. Tecken eller symtom på rabdomyolys ska vid behov berättiga en lämplig klinisk bedömning och behandling.

Njursvikt

I kliniska prövningar har njursvikt identifierats hos patienter som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib. Vänligen se produktresumén för dabrafenib (avsnitt 4.4).

Pankreatit

I kliniska prövningar har pankreatit rapporterats hos patienter som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib. Vänligen se produktresumén för dabrafenib (avsnitt 4.4).

Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverfunktionen rekommenderas var fjärde vecka under 6 månader från behandlingsstarten med trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Därefter kan leverkontroller göras efter kliniskt behov.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom metabolism och biliär utsöndring är de viktigaste elimineringsvägarna för trametinib ska administrering av trametinib ske med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Djup ventrombos/lungemboli

Lungemboli eller djup ventrombos kan förekomma hos patienter som tar trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Om patienter utvecklar symtom för djup ventrombos eller lungemboli såsom andnöd, bröstsmärta eller arm- eller bensvullnad ska de omedelbart söka sjukvård. Permanent utsättning av trametinib och dabrafenib vid livshotande lungemboli.

Allvarliga hudbiverkningar

Fall av allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive Stevens-Johnsons syndrom, och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller ha dödlig utgång, har rapporterats vid kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib. Innan behandling påbörjas ska patienterna informeras om tecken och symtom och övervakas noga för hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på SCAR uppträder, ska dabrafenib och trametinib sättas ut.

Gastrointestinala störningar

Kolit och gastrointestinal perforation, inklusive dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som tar trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Behandling med trametinib i monoterapi eller i kombination med dabrafenib ska användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för gastrointestinal perforation, som omfattar anamnes av divertikulit, metastaser till mag-tarmkanalen och samtidig användning av läkemedel med en erkänd risk för gastrointestinal perforation.

Sarkoidos

Fall av sarkoidos har rapporterats hos patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib, oftast i hud, lungor, ögon och lymfkörtlar. I de flesta fallen fortsatte behandlingen med trametinib och dabrafenib. Om sarkoidos fastställs ska lämplig behandling övervägas. Det är viktigt att sarkoidos inte misstolkas som sjukdomsprogression.

Hemofagocyterande lymfohistiocytos

Efter godkännandet för försäljning har hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) observerats hos patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib. Försiktighet ska iakttas när trametinib administreras i kombination med dabrafenib. Om HLH bekräftas ska administreringen av trametinib och dabrafenib avbrytas och behandling av HLH inledas.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Förekomsten av TLS, som kan vara dödlig, har associerats med användning av trametinib i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.8). Riskfaktorer för TLS inkluderar hög tumörbörda, redan existerande kronisk njurinsufficiens, oliguri, uttorkning, hypotoni och sur urin. Patienter med riskfaktorer för TLS ska övervakas noggrant och profylaktisk hydrering ska övervägas. TLS ska behandlas omedelbart, enligt klinisk indikation.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på trametinib

Eftersom trametinib främst metaboliseras genom deacetylering som medieras av hydrolytiska enzymer (t.ex. karboxylesteraser) påverkas dess farmakokinetik sannolikt inte av andra substanser genom metabola interaktioner (se avsnitt 5.2). Interaktioner mellan läkemedel via dessa hydrolytiska enzymer kan inte uteslutas och kan påverka exponeringen för trametinib.

Trametinib är ett *in vitro*-substrat för effluxtransportören P-gp. Eftersom det inte kan uteslutas att en stark hämning av lever-P-gp kan leda till ökade nivåer av trametinib, rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av trametinib med läkemedel som är starka hämmare av P-gp (t.ex. verapamil, ciklosporin, ritonavir, kinidin, itrakonazol).

Effekt av trametinib på andra läkemedel

Baserat på *in vitro*- och *in vivo*-data är det osannolikt att trametinib skulle ha någon signifikant inverkan på farmakokinetiken hos andra läkemedel genom interaktion med CYP-enzymer eller transportenzymer (se avsnitt 5.2). Trametinib kan orsaka en övergående hämning av BCRP-substrat (t.ex. pitavastatin) i tarmen, vilken kan minimeras genom att dosera dessa ämnen och trametinib med 2 timmars mellanrum.

Baserat på kliniska data förväntas ingen förlust av effekten av hormonella preventivmedel vid samtidig administrering med trametinib som monoterapi (se avsnitt 5.2).

Kombination med dabrafenib

För interaktioner när trametinib används i kombination med dabrafenib se produktresumén för dabrafenib avsnitt 4.4 och 4.5.

Effekt av föda på trametinib

Patienterna ska ta trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib minst en timme före eller två timmar efter måltid på grund av födans effekt på upptaget av trametinib (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor måste rådas att använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och 16 veckor efter att behandlingen med trametinib avslutats.

Användning tillsammans med dabrafenib kan minska effekten av hormonella preventivmedel och en alternativ preventivmetod, såsom en barriärmetod, ska användas när trametinib används i kombination med dabrafenib. Se produktresumén för dabrafenib för mer information.

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av trametinib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Trametinib ska inte ges till gravida kvinnor. Om trametinib används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandlingen med trametinib, ska patienten informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om trametinib utsöndras i bröstmjölk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjölk kan en risk för det ammade spädbarnet inte uteslutas. Trametinib ska inte ges till ammande kvinnor. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med trametinib, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data för människa som gäller trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Inga fertilitetsstudier har utförts på djur, men biverkningar sågs på reproduktionsorganen hos hondjur (se avsnitt 5.3). Trametinib kan försämra fertiliteten hos människa.

Män som tar trametinib i kombination med dabrafenib

Påverkan på spermatogenesen har observerats hos djur som fått dabrafenib. Manliga patienter som tar trametinib i kombination med dabrafenib ska informeras om den potentiella risken för försämrad spermatogenes, som kan vara irreversibel. Se produktresumén för dabrafenib för mer information.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Trametinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och läkemedlets biverkningsprofil bör beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme och motorisk och kognitiv förmåga. Patienterna ska uppmärksammas på risken för trötthet, yrsel och ögonproblem som kan inverka på dessa aktiviteter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för trametinib som monoterapi har utvärderats i den integrerade säkerhetspopulationen som omfattade 329 patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation, som behandlades med trametinib 2 mg en gång dagligen i studierna MEK114267,

MEK113583 och MEK111054. Av dessa behandlades 211 med trametinib för BRAF V600-muterat melanom i en randomiserad, öppen fas III-studie, MEK114267 (METRIC) (se avsnitt 5.1). De vanligaste biverkningarna (incidens ≥20 %) av trametinib var hudutslag, diarré, trötthet, perifert ödem, illamående och akneliknande dermatit.

Säkerheten för trametinib i kombination med dabrafenib har utvärderats i den integrerade säkerhetspopulationen omfattande 1 076 patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation, Stadie III melanom med en BRAF V600-mutation efter fullständig resektion (adjuvant behandling) och avancerad NSCLC, som behandlades med trametinib 2 mg en gång dagligen och dabrafenib 150 mg två gånger dagligen. Av dessa patienter behandlades 559 med kombinationen för BRAF V600-muterat melanom i två randomiserade fas III-studier, MEK115306 (COMBI-d) och MEK116513 (COMBI-v), 435 behandlades med kombinationen som adjuvant behandling av BRAF V600-muterat melanom, Stadie III efter fullständig resektion i en randomiserad fas III-studie BRF115532 (COMBI-AD) och 82 behandlades med kombinationen för BRAF V600-muterat NSCLC i en multi-kohort, icke-randomiserad fas II-studie, BRF113928 (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna (incidens ≥20 %) för trametinib i kombination med dabrafenib var: feber, trötthet, illamående, frossa, huvudvärk, diarré, kräkningar, artralgi och hudutslag.

Tabell över biverkningar

Biverkningar förknippade med trametinib som konstateras inom ramen för kliniska studier och övervakning efter godkännande för försäljning anges i tabellen nedan för trametinib som monoterapi (tabell 4) och för trametinib i kombination med dabrafenib (tabell 5).

Biverkningarna redovisas nedan i enlighet med MedDRA:s system för organklassificering.
Frekvenserna indelas på följande sätt:

Mycket vanliga	≥1/10
Vanliga	≥1/100, <1/10
Mindre vanliga	≥1/1 000, <1/100
Sällsynta	≥1/10 000, <1/1 000
Mycket sällsynta	<1/10 000
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna har placerats i de olika kategorierna grundat på absoluta frekvenser i de kliniska prövningarna. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar med trametinib som monoterapi

Organsystem	Frekvens (alla grader)	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Follikulit
		Paronyki
		Cellulit
		Pustulärt utslag
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet[a]
Metabolism och nutrition	Vanliga	Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Perifer neuropati (inklusive sensorisk och motorisk neuropati)
Ögon	Vanliga	Dimsyn
		Periorbitalt ödem
		Synnedsättning
	Mindre vanliga	Korioretinopati
		Papillödem
		Näthinneavlossning
		Retinalvensocklusion
Hjärtat	Vanliga	Vänsterkammardysfunktion
		Sänkt ejektionsfraktion
		Bradykardi
	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
	Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block[b]
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni
		Blödning[c]
	Vanliga	Lymfödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
		Dyspné
	Vanliga	Pneumonit
	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
		Illamående
		Kräkningar
		Förstoppning
		Buksmärtor
		Muntorrhet
	Vanliga	Stomatit
	Mindre vanliga	Gastrointestinal perforation
		Kolit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Utslag
		Akneliknande dermatit
		Torr hud
		Klåda
		Alopeci
	Vanliga	Erytem
		Hand-fot-syndrom
		Hudsprickor
		Narig hud
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Rabdomyolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet
		Perifert ödem
		Feber
	Vanliga	Ansiktsödem
		Slemhinneinflammation
		Asteni
Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas
	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas
		Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet
		Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet

[a] Kan ge symtom som feber, hudutslag, förhöjda levertransaminaser och synstörningar.
[b] Inklusive atrioventrikulärt block, totalt.
[c] Dessa händelser omfattar, men är inte begränsade till: näsblod, hematochezi, gingivalblödning, hematuri, samt rektal, hemorroidal, gastrisk, vaginal och konjunktival blödning, intrakranial blödning och blödning efter kirurgiskt ingrepp.

Tabell 5 Biverkningar med trametinib i kombination med dabrafenib

Organsystem	Frekvens (alla grader)	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit
	Vanliga	Urinvägsinfektion
		Cellulit
		Follikulit
		Paronyki
		Pustulöst utslag
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Kutant skivepitelkarcinom[a]
		Papillom[b]
		Seborroisk keratos
	Mindre vanliga	Nytt primärt melanom[c]
		Akrokordon (skaftade hudflikar)
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Neutropeni
		Anemi
		Trombocytopeni
		Leukopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet[d]
		Sarkoidos
	Sällsynta	Hemofagocyterande lymfohistiocytos
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Vanliga	Dehydrering
		Hyponatremi
		Hypofosfatemi
		Hyperglykemi
	Ingen känd frekvens	Tumörlyssyndrom
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
		Yrsel
	Vanliga	Perifer neuropati (inklusive sensorisk och motorisk neuropati)
Ögon	Vanliga	Dimsyn
		Synnedsättning
		Uveit
	Mindre vanliga	Korioretinopati
		Näthinneavlossning
		Periorbitalt ödem

Hjärtat	Vanliga	Minskad ejektionsfraktion
	Mindre vanliga	Atrioventrikulärt block[e]
		Bradykardi
	Ingen känd frekvens	Myokardit
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni
		Blödning[f]
	Vanliga	Hypotoni
		Lymfödem
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné
	Mindre vanliga	Pneumonit
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Buksmärta[g]
		Förstoppning
		Diarré
		Illamående
		Kräkning
	Vanliga	Muntorrhet
		Stomatit
	Mindre vanliga	Pankreatit
		Kolit
	Sällsynta	Gastrointestinal perforation
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Torr hud
		Klåda
		Hudutslag
		Erytem[h]
	Vanliga	Akneliknande dermatit
		Akinitisk keratos
		Nattlig svettning
		Hyperkeratos
		Alopeci
		Palmoplantar erytrodysestesi
		Hudlesion
		Hyperhidros
		Pannikulit
		Hudfissur
		Ljuskänslighet
	Mindre vanliga	Akut febril neutrofil dermatos
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom
		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom
		Generaliserad exfoliativ dermatit
		Tatueringsrelaterade hudreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi
		Myalgi
		Smärta i extremitet
		Muskelspasmer[i]
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Njursvikt
		Nefrit

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet
		Frossa
		Asteni
		Perifert ödem
		Feber
		Influensaliknande sjukdom
	Vanliga	Slemhinneinflammation
		Ansiktsödem
Undersökningar och provtagningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas
		Förhöjt aspartataminotransferas
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet
		Förhöjt gamma-glutamyltransferas
		Ökat kreatinfosfokinas i blodet
Säkerhetsprofilen från MEK116513 liknar generellt den för MEK115306 med följande undantag: 1) Följande biverkningar har en högre frekvenskategori jämfört med MEK115306: muskelspasmer (mycket vanliga); njursvikt och lymfödem (vanliga); akut njursvikt (mindre vanliga); 2) Följande biverkningar har inträffat i MEK116513, men inte i MEK115306: hjärtsvikt, vänsterkammardysfunktion, interstitiell lungsjukdom (mindre vanliga); 3) Följande biverkning har inträffat i MEK116513 och BRF115532, men inte i MEK115306 och BRF113928: rabdomyolys (mindre vanliga). [a] Kutant skivepitelkarcinom (cuSCC): SCC, SCC i hud, SCC *in situ* (Bowens sjukdom) och keratoakantom [b] Papillom, hudpapillom [c] Malignt melanom, malignt melanom med metastaser och ytlig spridning av melanom (Stadie III) [d] Inkluderar överkänslighet mot läkemedel [e] Inklusive atrioventrikulärt block, totalt [f] Blödning från flera ställen, inklusive intrakraniell blödning samt blödning med dödlig utgång [g] Smärta i övre och lägre delen av buken [h] Erytem, generaliserat erytem [i] Muskelspasmer, muskuloskeletal stelhet		

Beskrivning av ett urval biverkningar

Nya maligniteter

Nya maligniteter, kutana samt icke-kutana, kan förekomma när trametinib används i kombination med dabrafenib. Vänligen se produktresumén för dabrafenib.

Blödning

Blödningar, inklusive större blödningar och blödningar med dödlig utgång, förekom hos patienter som tog trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib. De flesta blödningarna var lindriga. Intrakraniala blödningar med dödlig utgång inträffade i den integrerade säkerhetspopulationen för trametinib i kombination med dabrafenib hos <1 % (8/1 076) av patienterna. Mediantiden till utveckling av den första förekomsten av blödningar för kombinationen av trametinib och dabrafenib var 94 dagar i fas III-studierna vid melanom och 75 dagar i NSCLC-studien för de patienter som hade fått tidigare cancerbehandling.

Risken för blödning kan öka vid samtidig användning av trombocythämmande eller antikoagulerande terapi. Om blödning inträffar behandlas denna såsom är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Reducerad LVEF/vänsterkammardysfunktion

Trametinib har rapporterats reducera LVEF vid behandling som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. I kliniska prövningar var mediantiden till debut av första förekomsten av vänsterkammardysfunktion, hjärtsvikt och reducerad LVEF mellan 2 och 5 månader. I den integrerade säkerhetspopulationen för trametinib i kombination med dabrafenib rapporterades reducerad LVEF hos 6 % (65/1 076) av patienterna, där de flesta fallen var asymtomatiska och reversibla. Patienter med lägre LVEF än den institutionella nedre normala gränsen ingick inte i kliniska prövningar med

trametinib. Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan försämra vänsterkammarfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Feber

Feber har rapporterats i kliniska prövningar med trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib; förekomsten och allvarlighetsgraden av feber ökade emellertid med kombinationsbehandlingen. Vänligen se avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén för dabrafenib.

Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med trametinib som monoterapi samt i kombination med dabrafenib. Ökad ALAT och ASAT var de vanligaste av leverbiverkningarna och majoriteten av dessa var antingen av grad 1 eller 2. Vid monoterapi med trametinib inträffade mer än 90 % av dessa fall av leverpåverkan inom de första 6 månaderna av behandlingen. Leverpåverkan upptäcktes i kliniska prövningar där provtagning gjordes var fjärde vecka. Vid behandling med trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib rekommenderas det att kontrollera patientens leverfunktion var fjärde vecka under 6 månader. Därefter kan provtagning av leverfunktion fortgå om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Hypertoni

Blodtryckshöjning har rapporterats i samband med trametinib, som monoterapi och i kombination med dabrafenib, hos patienter med eller utan redan befintlig hypertoni. Blodtrycket ska mätas vid baslinjen och kontrolleras under behandling, med standardbehandling för att hålla hypertonin under kontroll efter behov (se avsnitt 4.4).

Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Patienter behandlade med trametinib eller i kombination med dabrafenib kan utveckla ILD eller pneumonit. Behandlingen med trametinib ska avbrytas hos patienter med misstänkt ILD eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva pulmonella symtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar. Behandlingen med trametinib ska sättas ut permanent för patienter med behandlingsrelaterad ILD eller pneumonit (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Synnedsättning

Sjukdomar förknippade med synnedsättning, inklusive RPED och RVO har observerats med trametinib. Symtom som dimsyn, nedsatt synskärpa och andra synstörningar har rapporterats i kliniska prövningar med trametinib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Hudutslag

Hudutslag har observerats hos cirka 60 % av patienterna vid behandling med trametinib som monoterapi samt hos cirka 24 % av patienterna i kombinationsstudierna med trametinib och dabrafenib i den integrerade säkerhetspopulationen. Majoriteten av dessa fall var av grad 1 eller 2 och krävde inte behandlingsavbrott eller dosminskning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som tar trametinib ensamt eller i kombination med dabrafenib. Tecken eller symtom på rabdomyolys ska motivera till en lämplig klinisk bedömning och behandling vid behov (se avsnitt 4.4).

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats med dabrafenib i kombination med trametinib. Vänligen se produktresumén för dabrafenib.

Njursvikt

Njursvikt har rapporterats med dabrafenib i kombination med trametinib. Vänligen se produktresumén för dabrafenib.

Särskilda populationer

Äldre

I fas III-studien, där patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom (n=211) behandlades med trametinib, var 49 patienter (23 %) ≥65 år och 9 patienter (4 %) var ≥75 år. Andelen försökspersoner som fick biverkningar och allvarliga biverkningar var densamma hos personer <65 år och personer ≥65 år. Sannolikheten var större att patienter ≥65 år skulle få biverkningar som ledde till permanent utsättning av läkemedlet, dossänkning eller tillfälligt behandlingsavbrott än de <65 år.

I den integrerade säkerhetspopulationen med trametinib i kombination med dabrafenib (n=1 076) var 265 patienter (25 %) ≥65 års ålder och 62 patienter (6 %) var ≥75 års ålder. Andelen patienter som upplevde biverkningar var likartad i åldrarna <65 år och de i åldern ≥65 år i alla studier. Patienter ≥65 år hade större sannolikhet för att få allvarliga biverkningar samt biverkningar som ledde till permanent utsättande av läkemedlet, dosreduktion och dosavbrott än de patienter som var <65 år.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Trametinib i kombination med dabrafenib hos patienter med hjärnmetastaser

Säkerhet och effekt för kombinationen trametinib och dabrafenib har utvärderats i en öppen, multi-kohortstudie i fas II hos patienter med BRAF V600-muterat melanom med hjärnmetastaser. Den säkerhetsprofil som observerats hos dessa patienter tycks överensstämma med den sammantagna säkerhetsprofilen för kombinationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I kliniska prövningar av trametinib som monoterapi har ett fall av oavsiktlig överdosering rapporterats med en engångsdos om 4 mg. Inga biverkningar rapporterades efter denna överdosering av trametinib. I kliniska prövningar med kombinationen trametinib och dabrafenib rapporterade 11 patienter överdosering med trametinib (4 mg), inga allvarliga biverkningar rapporterades. Det finns ingen

specifik behandling mot överdosering. Vid överdosering ska patienten ges understödjande behandling med lämplig övervakning efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, Mitogen-aktiverade proteinkinas (MEK) hämmare, ATC-kod: L01EE01

Verkningsmekanism

Trametinib är en reversibel, starkt selektiv, alloster hämmare av aktiveringen av mitogenaktiverat extracellulärt signalreglerat kinas 1 (MEK1) och MEK2 och kinasaktivitet. MEK-proteiner är komponenter i signalvägen för extracellulärt signalreglerat kinas (ERK). Vid melanom och andra cancerformer är denna signalväg ofta aktiverad av muterade BRAF-former som aktiverar MEK. Trametinib hämmar BRAF:s aktivering av MEK och hämmar aktiviteten hos MEK-kinas. Trametinib hämmar celltillväxten hos BRAF V600-muterade melanomcellinjer och har effekt mot tumören i djurmodeller av BRAF V600-muterat melanom.

Kombination med dabrafenib

Dabrafenib är en RAF-kinashämmare. Onkogena mutationer i BRAF leder till konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-signaleringsvägen. Trametinib och dabrafenib inhiberar således två kinaser i denna signaleringsväg, MEK och RAF, och kombinationen ger därför samtidig inhibering av två steg i signaleringsvägen. Kombinationen av trametinib med dabrafenib har visat antitumöraktivitet *in vitro* i BRAF V600-mutationspositiva melanomcellinjer och försenar uppkomsten av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutationspositiva melanomxenografter.

Bestämning av BRAF-mutationsstatus

Innan patienten får trametinib, eller kombinationen med dabrafenib, måste BRAF V600-mutation ha bekräftats genom ett validerat test.

I kliniska prövningar testades BRAF V600-mutationen centralt genom en BRAF-mutationsanalys på det senast tillgängliga tumörprovet. Primärtumören eller en tumör från en metastasplats testades med en validerad polymeraskedjereaktion (PCR) analys, utvecklad av Response Genetics Inc. Analysen var specifikt framtagen för att skilja mellan V600E- och V600K-mutationer. Endast patienter med BRAF V600E- eller V600K-positiva tumörer var lämpliga att delta i studien.

Därefter testades samtliga patientprover återigen med den CE-märkta och BRAF-validerade analysen bioMerieux (bMx) THxID. BRAF-analysen bMx THxID är en allelspecifik PCR som utförs på DNA-extrakt från FFPE-tumörvävnad. Analysen har utformats för att detektera BRAF V600E- och V600K-mutationer med hög känslighet (ner till 5 % V600E- och V600K-sekvens mot bakgrund av vildtypssekvens med användning av DNA-extrakt från FFPE-vävnad). Icke-kliniska och kliniska prövningar med retrospektiva dubbelriktade Sanger-sekvensanalyser har visat att testet även detekterar den mindre vanliga BRAF V600D-mutationen och V600E/K601E-mutationen med lägre sensitivitet. För de prover från de icke-kliniska och kliniska prövningarna (n=876) som var mutationspositiva enligt THxID-BRAF-analysen och därefter sekvenserade med användning av referensmetoden, var analysens specificitet 94 %.

Farmakodynamisk effekt

Trametinib sänkte nivån av fosforylerat ERK i BRAF-muterade melanomcellinjer och i melanom-xenograftmodeller.

Hos patienter med BRAF- och NRAS-muterat melanom resulterade administreringen av trametinib i dosberoende förändringar av tumörbiomarkörer, inklusive hämning av fosforylerat ERK, hämning av Ki67 (en markör för cellproliferation) och ökning av p27 (en markör för apoptos). De genomsnittliga trametinibkoncentrationerna efter upprepade doser om 2 mg en gång dagligen överstiger den prekliniska målkoncentrationen under 24-timmarsintervallet mellan doserna, och ger därmed en varaktig hämning av MEK-signalvägen.

Klinisk effekt och säkerhet

Inoperabelt eller metastaserat melanom

I de kliniska prövningarna deltog endast patienter med hudmelanom. Effekten hos patienter med melanom i ögon eller slemhinnor har inte utvärderats.

- *Trametinib i kombination med dabrafenib*

Patienter som ej tidigare behandlats
Effekt och säkerhet av den rekommenderade dosen trametinib (2 mg en gång dagligen) i kombination med dabrafenib (150 mg två gånger dagligen) för behandling av vuxna patienter med inoperabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation studerades i två fas III-studier och en stödjande fas I/II-studie.

MEK115306 (COMBI-d):
MEK115306 var en randomiserad, dubbelblind, fas III-studie, där kombinationen av dabrafenib och trametinib jämfördes med dabrafenib och placebo som första linjens behandling av patienter med inoperabelt (Stadie IIIC) eller metastaserat (Stadie IV) BRAF V600E/K-mutationspositivt, kutant melanom. Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), med total överlevnad (OS) som ett viktigt sekundärt effektmått. Försökspersonerna stratifierades efter laktatdehydrogenas (LDH)-nivå (> den övre normala gränsen (ULN) kontra ≤ULN) och BRAF-mutation (V600E kontra V600K).

Totalt 423 försökspersoner randomiserades (1:1), antingen till kombinationen (n=211) eller dabrafenib (n=212). De flesta patienter var kaukasier (>99 %) och män (53 %) med en medianålder på 56 år (28 % var ≥65 år). Majoriteten av patienterna hade Stadie IV M1c (67 %). De flesta patienter hade LDH ≤ULN (65 %), Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG-funktionsstatus på 0 (72 %) och visceral sjukdom (73 %) vid baslinjen. Majoriteten av patienterna hade en BRAF V600E-mutation (85 %). Patienter med hjärnmetastaser inkluderades inte i studien.

Median OS och beräknad 1-års-, 2-års-, 3-års-, 4-års- och 5-årsöverlevnad presenteras i tabell 6. Från en OS-analys vid 5 år var median OS för kombinationsarmen ungefär 7 månader längre än för monoterapi med dabrafenib (25,8 månader jämfört med 18,7 månader), med en 5-årsöverlevnad på 32 % för kombinationen jämfört med 27 % för monoterapi med dabrafenib (tabell 6, figur 1). Kaplan-Meier OS-kurvan verkar stabiliseras från 3 till 5 år (se figur 1). Den totala 5-årsöverlevnaden var 40 % (95 % CI: 31,2; 48,4) i kombinationsarmen jämfört med 33 % (95 % CI: 25,0; 41,0) för monoterapi med dabrafenib för patienter som hade en normal laktatdehydrogenasnivå vid behandlingsstart och 16 % (95 % CI: 8,4; 26,0) i kombinationsarmen jämfört med 14 % (95 % CI: 6,8; 23,1) för monoterapi med dabrafenib för patienter med en förhöjd laktatdehydrogenasnivå vid behandlingsstart.

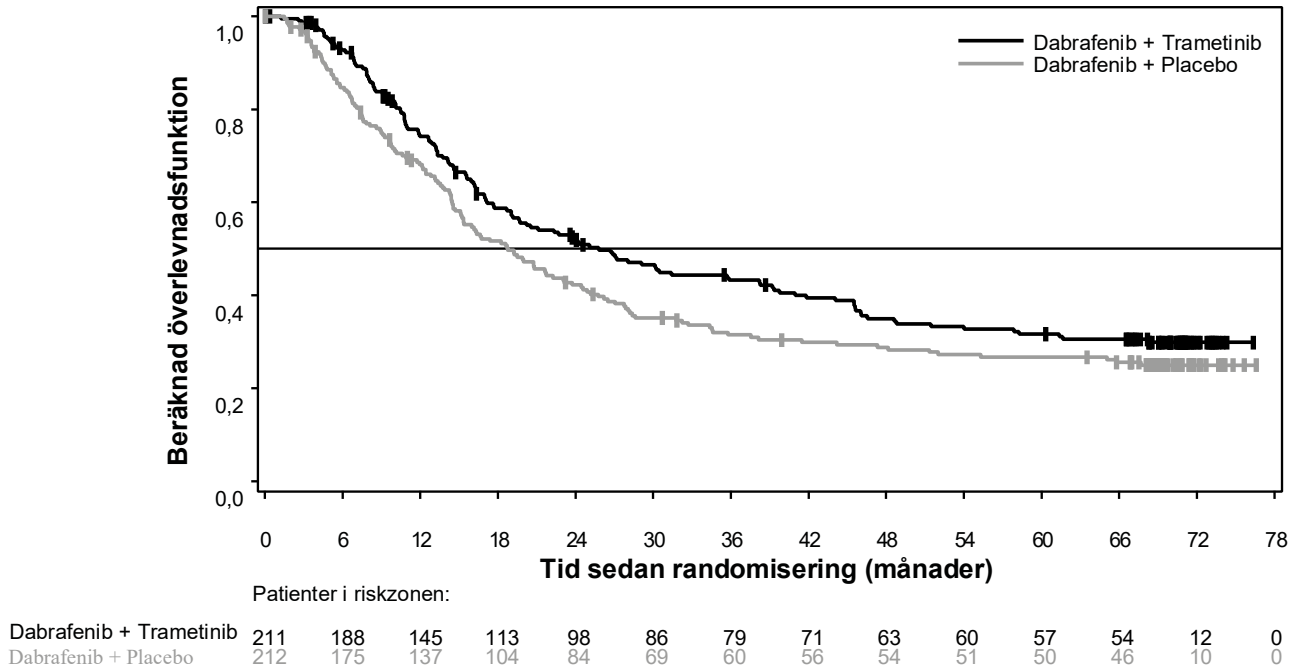
Tabell 6 Resultat för total överlevnad i studie MEK115306 (COMBI-d)

	OS-analys (brytdatum: 12 januari 2015)		5-års OS-analys (brytdatum: 10 december 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	**Dabrafenib + Placebo (n=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib+ Placebo (n=212)**
Antal patienter				
Dog (händelse), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Beräknad OS (månader)				
Median (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)
Riskkvot (95 % CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-värde	0,011		NA	

Beräknad total överlevnad, % (95 % CI)	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Placebo (n=212)**
Vid 1 år	74 (66,8; 79,0)	68 (60,8; 73,5)
Vid 2 år	52 (44,7; 58,6)	42 (35,4; 48,9)
Vid 3 år	43 (36,2; 50,1)	31 (25,1; 37,9)
Vid 4 år	35 (28,2; 41,8)	29 (22,7; 35,2)
Vid 5 år	32 (25,1; 38,3)	27 (20,7; 33,0)

NR = Ej uppnått, NA = Ej tillämpligt

Figur 1 Kaplan-Meier-kurvor för total överlevnad i studie MEK115306 (ITT population)



Förbättringar för det primära effektmåttet PFS bibehölls under en 5-årsperiod i kombinationsarmen jämfört med monoterapi med dabrafenib. Förbättringar observerades också för total behandlingssvarsfrekvens (ORR) och en längre varaktighet i behandlingssvar (DoR) observerades i kombinationsarmen jämfört med monoterapi med dabrafenib (tabell 7).

Tabell 7 Effektresultat för studie MEK115306 (COMBI-d)

	Primär analys (brytdatum: 26 augusti 2013)		**Uppdaterad analys (brytdatum: 12 januari 2015)**		**5-årsanalys (brytdatum: 10 december 2018)**	
Effektmått	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Placebo (n=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Placebo (n=212)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=211)**	**Dabrafenib + Placebo (n=212)**
PFS[a]						
Progressiv sjukdom eller död, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Median PFS (månader) (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)
Riskkvot (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-värde	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 skillnad (95 % CI)	15[e] (5,9; 24,5)		15[e] (6,0; 24,5)		NA	
P-värde	0,0015		0,0014		NA	
DoR[c] **(månader)** Median (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 – Progressionsfri överlevnad (bedömt av prövare)
b – Total behandlingssvarsfrekvens = Komplett behandlingssvar + Partiellt behandlingssvar
c – Varaktighet i behandlingssvar
d – Vid tidpunkten för rapportering var majoriteten (≥59 %) av de prövarbedömda behandlingssvaren fortfarande pågående
e – ORR-skillnad beräknas baserat på ORR-resultatet, ej avrundat
f – Uppdaterad analys planerades inte i förväg och p-värdet justerades inte för multipla tester
NR=Ej uppnått
NA=Ej tillämpligt

MEK116513 (COMBI-v):
MEK116513-studien var en randomiserad, tvåarmad, öppen fas III-studie som jämförde kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib med monoterapi med vemurafenib vid BRAF V600-mutationspositivt inoperabelt eller metastaserat melanom. Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) var ett viktigt sekundärt effektmått. Försökspersonerna stratifierades efter laktatdehydrogenas (LDH)-nivå (> den övre normala gränsen (ULN) kontra ≤ULN) samt BRAF-mutation (V600E kontra V600K).

Totalt 704 individer randomiserades till antingen kombinationen eller vemurafenib (1:1). De flesta patienter var kaukasier (>96 %) och män (55 %) med en medianålder på 55 år (24 % var ≥65 år). Majoriteten av patienterna hade Stadie IVM1C-sjukdom (totalt 61 %). De flesta patienter hade LDH ≤ULN (67 %), ECOG-funktionsstatus på 0 (70 %), och visceral sjukdom (78 %) vid baslinjen. Sammantaget hade 54 % av patienterna <3 sjukdomsställen före studiens start. Majoriteten av patienterna hade BRAF V600E-mutationspositiva melanom (89 %). Patienter med hjärnmetastaser inkluderades inte i studien.

Median OS och beräknad 1-års-, 2-års-, 3-års-, 4-års- och 5-årsöverlevnad presenteras i tabell 8. Från en OS-analys vid 5 år var median OS för kombinationsarmen ungefär 8 månader längre än för monoterapi med vemurafenib (26,0 månader jämfört med 17,8 månader), med en 5-årsöverlevnad på 36 % för kombinationen jämfört med 23 % för monoterapi med vemurafenib (tabell 8, figur 2). Kaplan-Meier OS-kurvan verkar stabiliseras från 3 till 5 år (se figur 1). Den totala 5-årsöverlevnaden var 46 % (95 % CI: 38,8; 52,0) i kombinationsarmen jämfört med 28 % (95 % CI: 22,5; 34,6) för

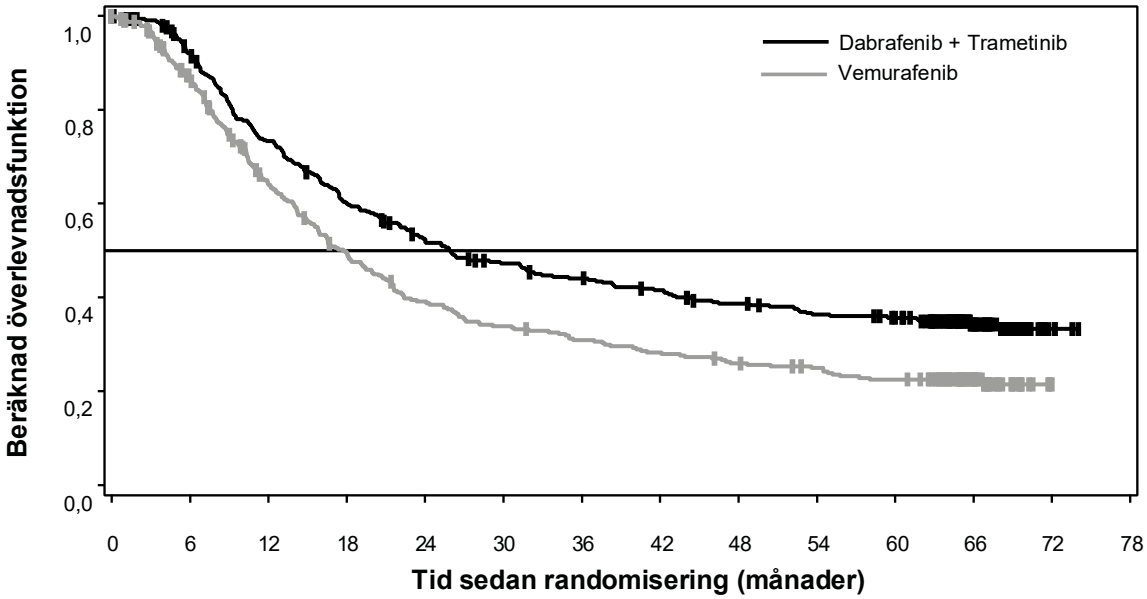
monoterapi med vemurafenib för patienter som hade en normal laktatdehydrogenasnivå vid behandlingsstart och 16 % (95 % CI: 9,3; 23,3) i kombinationsarmen jämfört med 10 % (95 % CI: 5,1; 17,4) för monoterapi med vemurafenib för patienter med en förhöjd laktatdehydrogenasnivå vid behandlingsstart.

Tabell 8 Resultat för total överlevnad i studie MEK116513 (COMBI-v)

	OS-analys brytdatum: 13 mars 2015)		**5-års OS-analys (brytdatum: 8 oktober 2018)**	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	**Vemurafenib (n=352)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**	**Vemurafenib (n=352)**
Antal patienter				
Dog (händelse); n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Beräknad OS (månader)				
Median (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)
Justerad riskkvot (95 % CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-värde	<0,001		NA	
Beräknad total överlevnad; % (95 % CI)	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**		**Vemurafenib (n=352)**	
Vid 1 år	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Vid 2 år	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Vid 3 år	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Vid 4 år	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Vid 5 år	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Ej uppnått, NA = Ej tillämpligt

Figur 2 Kaplan-Meier-kurvor för uppdaterad total överlevnadsanalys i studie MEK116513



Patienter i riskzonen:

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

Förbättringar för det sekundära effektmåttet PFS bibehölls under en 5-årsperiod i kombinationsarmen jämfört med monoterapi med vemurafenib. Förbättringar observerades också för ORR och en längre varaktighet av DoR observerades i kombinationsarmen jämfört med monoterapi med vemurafenib (tabell 9).

Tabell 9 Effektresultat i studie MEK116513 (COMBI-v)

	Primär analys (brytdatum: 17 april 2014)		**5-årsanalys (brytdatum: 8 oktober 2018)**	
Effektmått	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**	**Vemurafenib (n=352)**	**Dabrafenib + Trametinib (n=352)**	**Vemurafenib (n=352)**
PFS[a]				
Progressiv sjukdom eller död, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Median PFS (månader) (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)
Riskkvot (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-värde	<0,001		NA	
ORR[b] % (95 % CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR-skillnad (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-värde	0,0005		NA	
DoR[c] **(månader)** Median (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 – Progressionsfri överlevnad (bedömt av prövare)
b – Total behandlingssvarsfrekvens = Komplett behandlingssvar + Partiellt behandlingssvar
c – Varaktighet i behandlingssvar
d – Vid tidpunkten för rapportering var majoriteten (59 % av dabrafenib + trametinib och 42 % av vemurafenib) av de prövarbedömda behandlingssvaren fortfarande pågående
NR=Ej uppnått
NA=Ej tillämpligt

Tidigare behandling med BRAF-hämmare
Data hos patienter som tar kombinationen trametinib och dabrafenib, vilka haft sjukdomsprogression under tidigare behandling med en BRAF-hämmare, är begränsade.

Del B av studien BRF113220 inkluderade en kohort av 26 patienter vilka haft sjukdomsprogression under behandling med en BRAF-hämmare. Kombinationen av trametinib 2 mg en gång dagligen och dabrafenib 150 mg två gånger dagligen visade begränsad klinisk aktivitet hos patienter vilka haft sjukdomsprogression under behandling med en BRAF-hämmare (se avsnitt 4.4). Den prövarbedömda bekräftade behandlingssvarsfrekvensen var 15 % (95 % CI: 4,4; 34,9) och median PFS var 3,6 månader (95 % CI: 1,9; 5,2). Liknande resultat sågs hos de 45 patienter i del C av denna studie som gick över från monoterapi med dabrafenib till kombinationen trametinib 2 mg en gång dagligen och dabrafenib 150 mg två gånger dagligen. Hos dessa patienter observerades en 13 % (95 % CI: 5,0; 27,0) bekräftad behandlingssvarsfrekvens med en median PFS på 3,6 månader (95 % CI: 2; 4).

Patienter med hjärnmetastaser
Trametinibs effekt och säkerhet i kombination med dabrafenib hos patienter med BRAF-mutationspositivt melanom som har metastaserat till hjärnan studerades i en icke-randomiserad, öppen multicenterstudie i fas II (COMBI-MB-studien). Totalt 125 patienter inkluderades i fyra kohorter:

- Kohort A: patienter med BRAF V600E-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser utan tidigare behandling lokaliserad till hjärnan och ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1.
- Kohort B: patienter med BRAF V600E-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser med tidigare behandling lokaliserad till hjärnan och ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1.
- Kohort C: patienter med BRAF V600D/K/R-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser, med eller utan tidigare behandling lokaliserad till hjärnan och ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1.
- Kohort D: patienter med BRAF V600D/E/K/R-muterat melanom med symtomatiska hjärnmetastaser, med eller utan tidigare behandling lokaliserad till hjärnan och ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1 eller 2.

Det primära effektmåttet för studien var intrakraniell respons i kohort A, definierat som andelen patienter i procent med bekräftat intrakraniell respons bedömt av prövaren med hjälp av modifierat ”Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST) version 1.1. Intrakraniell respons bedömt av prövaren i kohort B, C och D var sekundära effektmått i studien. På grund av litet patientantal som återspeglas i ett brett 95% konfidensintervall, ska resultaten i kohort B, C och D tolkas med försiktighet. Effektresultaten sammanfattas i tabell 10.

Tabell 10 Prövarbedömda effektdata i studie COMBI-MB

	Populationen alla behandlade patienter			
Effektmått/ bedömning	**Kohort A N=76**	**Kohort B N=16**	**Kohort C N=16**	**Kohort D N=17**
Intrakraniell responsfrekvens, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Varaktighet av intrakraniellt svar, median, månader (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)
Total behandlingssvarsfrekvens, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Progressionsfri överlevnad, median, månader (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)
Total överlevnad, median, månader (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 = Konfidensintervall NR = Ej uppnått				

- <u>*Trametinib som monoterapi*</u>

Patienter som ej tidigare behandlats
Effekten och säkerheten för trametinib hos patienter med BRAF-muterat inoperabelt eller metastaserat melanom (V600E och V600K) utvärderades i en randomiserad, öppen fas III-studie (MEK114267 [METRIC]). Patienternas BRAF V600-mutationsstatus fastställdes.

Patienter (n=322) som var behandlingsnaiva eller som tidigare eventuellt fått en kemoterapibehandling mot metastaser (intent-to-treat-populationen, ITT) randomiserades 2:1 till antingen trametinib 2 mg en gång dagligen eller kemoterapi (dakarbazin 1 000 mg/m^2 var 3:e vecka eller paklitaxel 175 mg/m^2 var

3:e vecka). Samtliga patienter fortsatte med behandling fram till sjukdomsprogression, död eller studieavbrott.

Det primära effektmåttet i studien var att utvärdera effekten av trametinib jämfört med kemoterapi vad gäller progressionsfri överlevnad (PFS) hos patienter med avancerat/metastaserat BRAF V600E/K-muterat melanom utan hjärnmetastaser i anamnesen (n=273), vilket var den primära effektpopulationen. De sekundära effektmåtten var progressionsfri överlevnad i ITT-populationen och total överlevnad (OS), total behandlingssvarsfrekvens (ORR) och responsduration i den primära effektpopulationen och i ITT-populationen. Patienterna i kemoterapiarmen tilläts gå över till trametinib-armen efter oberoende bekräftelse av sjukdomsprogression. Av patienterna med bekräftad sjukdomsprogression i kemoterapiarmen gick totalt 51 (47 %) över till trametinib.

Baslinjekaraktäristika var väl balanserade mellan behandlingsgrupperna i den primära effektpopulationen och ITT-populationen. I ITT-populationen var 54 % av patienterna män och samtliga var kaukasier. Medianåldern var 54 år (22 % var ≥65 år) och samtliga patienter hade ECOG-funktionsstatus 0 eller 1. Hjärnmetastaser förekom hos 3 %. De flesta patienterna (87 %) i ITT-populationen hade BRAF V600E-mutation och 12 % av patienterna hade BRAF V600K. De flesta patienterna (66 %) hade inte tidigare behandlats med kemoterapi för avancerad eller metastaserad sjukdom.

Effektresultaten i den primära effektpopulationen överensstämde med resultaten i ITT-populationen, varför endast effektdata för ITT-populationen visas i tabell 11. Kaplan-Meier-kurvor över prövarbedömd total överlevnad (OS) (post-hoc-analys den 20 maj 2013) presenteras i figur 3.

Tabell 11 Prövarbedömd effekt (ITT-population)

Effektmått	**Trametinib**	**Kemoterapi[a]**
Progressionsfri överlevnad	**(N=214)**	**(N=108)**
Mediantid PFS (månader) (95 % CI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Riskkvot (95 % CI) P-värde	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Total responsfrekvens (%)	22	8
ITT = Intent to Treat; PFS = progressionsfri överlevnad; CI = konfidensintervall. [a] Kemoterapi var dakarbazin (DTIC) 1 000 mg/m^2 var 3:e vecka eller paklitaxel 175 mg/m^2 var 3:e vecka.		

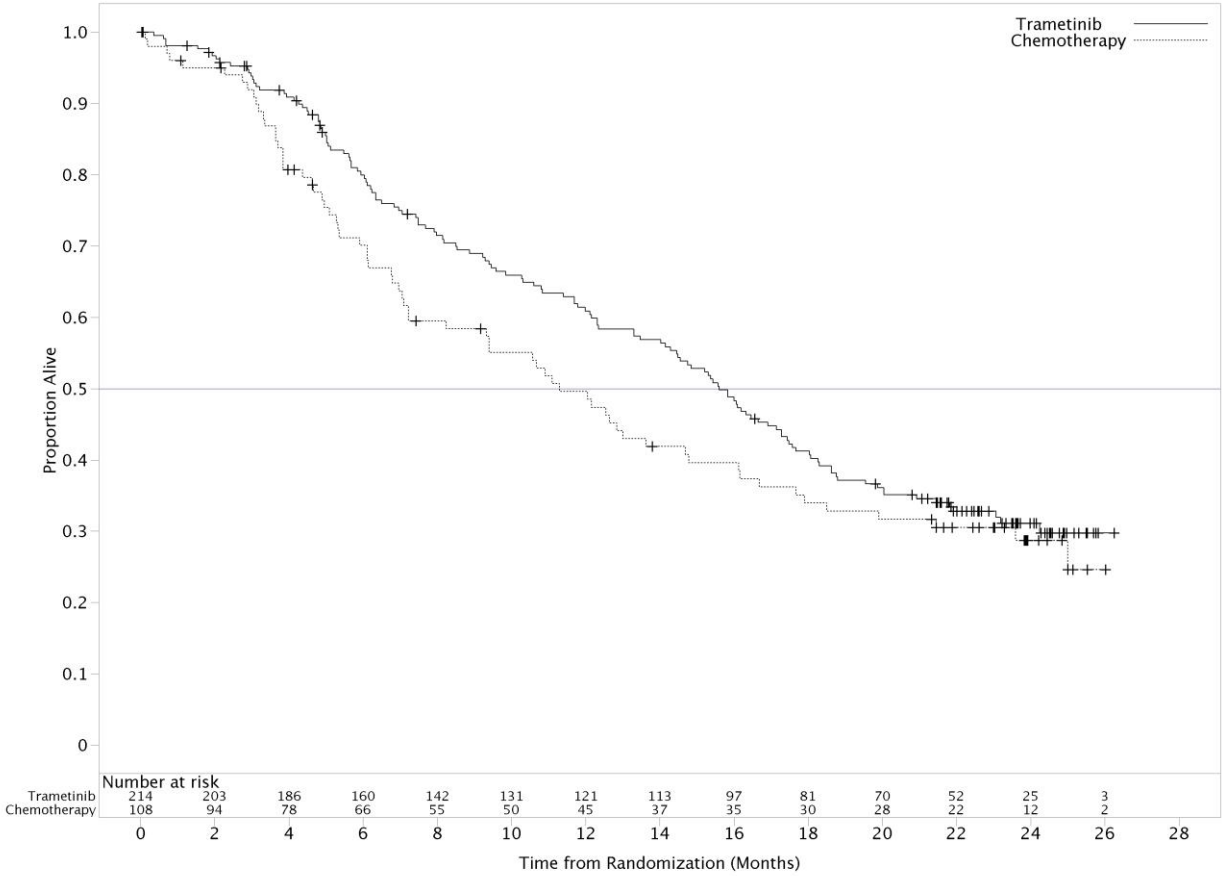
I undergruppen patienter med V600K-muterat melanom var PFS-resultatet likartat (HR=0,50; [95 % CI: 0,18;1,35], p=0,0788).

Ytterligare en analys av total överlevnad (OS) utfördes baserat på brytdatum för datainsamling den 20 maj 2013, se tabell 12. I oktober 2011 hade 47 % av försökspersonerna gått över till den andra behandlingen, medan 65 % av försökspersonerna hade gått över i maj 2013.

Tabell 12 Överlevnadsdata från primär analys och post hoc-analys.

Brytdatum	Behandling	Antal dödsfall (%)	Median-OS i månader (95 % CI)	Riskkvot (95 % CI)	Procentuell överlevnad vid 12 mån. (95 % CI)
26 oktober 2011	Kemoterapi (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20 maj 2013	Kemoterapi (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)
NR=Ej uppnått					

Figur 3 Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad (OS – ad hoc-analys 20 maj 2013).



Tidigare behandling med BRAF-hämmare
Till en enarmad fas II-studie, utformad för att undersöka objektiv responsfrekvens, säkerhet och farmakokinetik efter dosering av trametinib 2 mg en gång dagligen till patienter med BRAF V600E-, V600K- eller V600D-muterat metastaserat melanom (MEK113583), rekryterades två olika kohorter: Kohort A: Patienter som tidigare behandlats med en BRAF-hämmare, med eller utan annan tidigare behandling. Kohort B: Patienter med minst en tidigare kemoterapi- eller immunterapibehandling, som inte tidigare behandlats med BRAF-hämmare.

I kohort A i studien sågs ingen klinisk aktivitet av trametinib hos patienter vars sjukdom progredierat på tidigare behandling med BRAF-hämmare.

Adjuvant behandling av melanom (Stadie III)

BRF115532 (COMBI-AD)
Effekten och säkerheten för trametinib i kombination med dabrafenib studerades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie på patienter med kutant melanom Stadie III (Stadie IIIA [lymfkörtelmetastaser >1 mm], Stadie IIIB eller Stadie IIIC) med en BRAF V600E/K-mutation, efter fullständig resektion.

Patienterna randomiserades 1:1 för att få antingen kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och trametinib 2 mg en gång dagligen) eller två placebo under en period av 12 månader. För deltagande krävdes fullständig resektion av melanom med fullständig lymfadenektomi inom 12 veckor före randomisering. Eventuell tidigare systemisk behandling mot cancer, inklusive strålbehandling, var inte tillåtet. Patienter med tidigare malignitet, om de varit sjukdomsfria i minst 5 år, var berättigade. Patienter som uppvisade maligniteter med bekräftade, aktiverande RAS-mutationer var inte berättigade. Patienterna stratifierades enligt BRAF-mutationsstatus (V600E mot V600K) och sjukdomsstadiet före operationen med användning av American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging System, 7:e upplagan (enligt delstadier i Stadie III, vilka indikerar olika nivåer av lymfkörtelpåverkan, och primär tumörstorlek och sårbildning). Det primära effektmåttet var prövarbedömd, återfallsfri överlevnad (RFS), definierad som tiden från randomisering till sjukdomsåterfall eller död, oavsett orsak. Radiologisk tumörbedömning utfördes var tredje månad under de första två åren och var sjätte månad därefter tills första återfall observerades. Sekundära effektmåtten inkluderar total överlevnad (OS; huvudsakligt sekundärt effektmått), frihet från återfall (FFR) och metastas-fri överlevnad (DMFS).

Totalt 870 patienter randomiserades till kombinations- (n=438) och placebobehandling (n=432). De flesta patienterna var kaukasiska (99 %) och män (55 %), med en medianålder av 51 år (18 % var ≥65 år). Studien omfattade patienter med alla delstadier av Stadie III-sjukdom före resektion; 18 % av dessa patienter hade lymfkörtelpåverkan, endast identifierbar med mikroskop och inga primära tumörsår. Majoriteten av patienterna hade en BRAF V600E-mutation (91 %).

Medianvaraktigheten för uppföljning vid tidpunkten för den primära analysen var 2,83 år i kombinationsarmen med dabrafenib och trametinib, och 2,75 år i placeboarmen.

Resultaten för den primära analysen av RFS presenteras i tabell 13. Studien visade en statistiskt signifikant skillnad för det primära resultatet av prövarbedömd RFS mellan behandlingsarmar, med ett medianvärde för RFS på 16,6 månader för placeboarmen och ännu inte uppnådd för kombinationsarmen (HR: 0,47; 95 % konfidensintervall: (0,39; 0,58); $p=1.53\times10^{-14}$). Den observerade RFS-förmånen har konsekvent visats i subgrupper av patienter inklusive ålder, kön och ras. Resultaten var också konsekventa över stratifieringsfaktorer för sjukdomsstadiet och BRAF V600-mutationstypen.

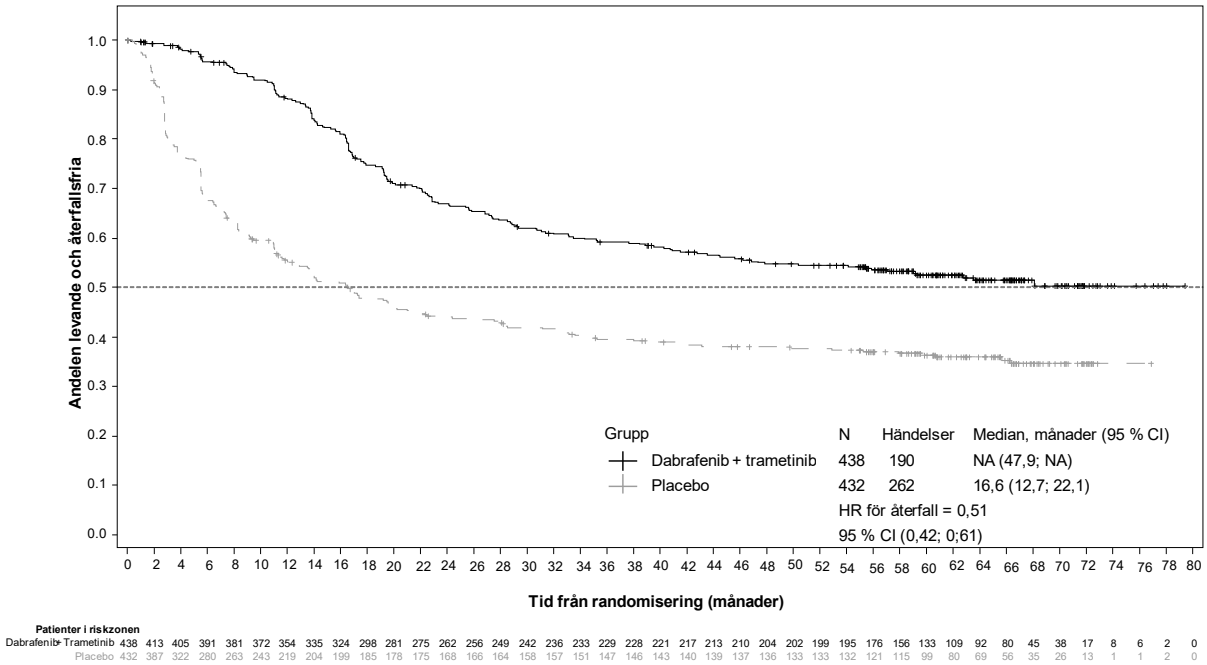
Tabell 13 Prövarbedömda RFS-resultat för studien BRF115532 (COMBI-AD primär analys)

RFS-parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Antal händelser, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Återfall	163 (37 %)	247 (57 %)
Återfall med fjärrmetastaser	103 (24 %)	133 (31 %)
Död	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Median (månader)	NE	16,6
(95 % CI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard ratio[1]	0,47	
(95 % CI)	(0,39; 0,58)	
p-värde[2]	$1{,}53\times10^{-14}$	
1-årsfrekvens (95 % CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-årsfrekvens (95 % CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-årsfrekvens (95 % CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

[1] Riskförhållandet (HR) erhålls från den stratifierade Pike-modellen.
[2] P-värdet erhålls från det tvåsidiga, stratifierade log-ranktestet (stratifieringsfaktorer var sjukdomsstadium – IIIA mot IIIB mot IIIC – och BRAF V600-mutationstyp – V600E mot V600K).
NE = går inte att uppskatta.

Baserat på uppdaterade data med ytterligare 29 månaders uppföljning jämfört med den primära analysen (minsta uppföljningstid av 59 månader), upprätthålls nyttan av RFS med en uppskattad HR av 0,51 (95 % CI: 0,42; 0,61) (Figur 4). Den 5-åriga RFS-frekvensen var 52 % (95 % CI: 48; 58) i kombinationsarmen jämfört med 36 % (95 % CI: 32; 41) i placeboarmen.

Figur 4 Kaplan-Meier RFS-kurvor för studie BRF115532 (ITT-population, uppdaterade resultat)



Vid tidpunkten för den slutliga OS-analysen var medianlängden för uppföljningen 8,3 år i kombinationsarmen och 6,9 år i placeboarmen. Den observerade skillnaden i OS var inte statistiskt signifikant (HR: 0,80; 95 % CI: 0,62; 1,01) med 125 händelser (29 %) i kombinationsarmen och 136 händelser (31 %) i placeboarmen. Beräknade 5-års OS-frekvenser var 79 % i kombinationsarmen och 70 % i placeboarmen, och uppskattade 10-års OS-frekvenser var 66 % i kombinationsarmen och 63 % i placeboarmen.

Icke-småcellig lungcancer

Studie BRF113928
Effekten och säkerheten av trametinib i kombination med dabrafenib studerades i en öppen fas II-studie; tre kohorter, multicenter och icke-randomiserad, där patienter med metastaserad (Stadie IV) BRAF V600E-muterad NSCLC inkluderades. Det primära effektmåttet var ORR med hjälp av RECIST 1.1, bedömning gjord av prövaren. Sekundära effektmått var DoR, PFS, OS, säkerhet och populationsfarmakokinetik. ORR, DoR och PFS bedömdes också av en oberoende granskningskommitté, Independent Review Committee (IRC) som en känslighetsanalys.

Kohorter rekryterades i tur och ordning:
- Kohort A: Monoterapi (dabrafenib 150 mg två gånger dagligen), 84 patienter rekryterade. 78 patienter hade tidigare fått systemisk behandling mot metastaserad sjukdom.
- Kohort B: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och trametinib 2 mg en gång dagligen), 59 patienter rekryterade. 57 patienter hade tidigare fått 1-3 behandlingslinjer av systemisk cancerbehandling mot metastaserad sjukdom. Två patienter hade ingen tidigare systemisk behandling och ingick i analysen för patienter rekryterade till kohort C.
- Kohort C: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och trametinib 2 mg en gång dagligen), 34 patienter. Alla patienter fick studieläkemedel som första linjens behandling av metastaserad sjukdom.

Bland de totalt 93 patienter som inkluderades i kombinationsbehandlingskohorterna B och C, var de flesta patienterna kaukasier (>90 %) och liknande för kvinnor i jämförelse med män (54 % mot 46 %). Medianåldern var 64 år för patienter med andra linjens eller högre behandling och 68 år hos tidigare obehandlade patienter. De flesta patienter (94 %) som ingick i kombinationsbehandlingskohorterna hade ECOG-funktionsstatus 0 eller 1. Tjugosex (28 %) hade aldrig rökt. Majoriteten av patienterna hade en icke-skivepitelshistologi. I den tidigare behandlade populationen, hade 38 patienter (67 %) fått första linjen av systemisk cancerbehandling mot metastaserad sjukdom.

Vid tidpunkten för den primära analysen var prövarbedömd ORR i den första linjens population 61,1 % (95 % CI; 43,5 %; 76,9 %) och i den tidigare behandlade populationen 66,7 % (95 % CI, 52,9 %; 78,6 %). Dessa uppnådde statistisk signifikans för att förkasta nollhypotesen att ORR för dabrafenib i kombination med trametinib hos NSCLC-populationen var mindre än eller lika med 30 %. ORR-resultaten som utvärderades av IRC överensstämde med bedömningen gjord av prövare. Den slutliga analysen av effekt utförd 5 år efter den sista försökspersonens första dos presenteras i tabell 14.

Tabell 14 Sammanfattning av effekt i kombinationsbehandlingskohorterna baserade på prövar- och oberoende röntgenbedömning.

Effektmått	Analys	Kombinationsbehandling, första linjen N=36[1]	Kombinationsbehandling, andra eller senare linjen N=57[1]
Totalt behandlingssvar n (%) (95 % CI)	Prövarbedömd	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	IRC-bedömd	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Median DoR Månader (95 % CI)	Prövarbedömd	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	IRC-bedömd	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Median PFS Månader (95 % CI)	Prövarbedömd	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	IRC-bedömd	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Median OS Månader (95 % CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

[1] Brytdatum: 7 januari 2021

Andra studier – analys av feberhantering
Studie CPDR001F2301 (COMBI-i) och Studie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)
Feber observeras hos patienter som behandlas med kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib. De inledande registreringsstudierna för kombinationsbehandling vid icke resektabelt eller metastaserat melanom (COMBI-d och COMBI-v; totalt N=559) och vid adjuvant behandling av melanom (COMBI-AD, N=435) rekommenderas att endast avbryta behandling med dabrafenib i fall av pyrexi (feber ≥38,5 °C). I två efterföljande studier vid icke resektabelt eller metastaserat melanom (COMBI-i-kontrollarm, N=264) och vid adjuvant behandling av melanom (COMBI-Aplus, N=552), rekommenderades avbrott i behandlingen med båda läkemedlen när patientens kroppstemperatur är ≥38 °C (COMBI- Aplus), eller vid det första symtomet på feber (COMBI-i; COMBI-Aplus för återkommande feber). I COMBI-i och COMBI-Aplus förekom en lägre incidens av feber av grad 3/4, komplicerad feber, sjukhusvistelse på grund av allvarliga feberbiverkningar av speciellt intresse (AESI), den tid som spenderades på grund av AESI för feber och permanent utsättning av båda läkemedlen på grund av AESI-feber (den senare endast vid adjuvant behandling) jämfört med COMBI-d, COMBI-v och COMBI-AD. COMBI-Aplus-studien nådde sitt primära effektmått med en sammansatt frekvens på 8,0 % (95 % CI: 5,9; 10,6) för feber av grad 3/4, sjukhusvistelse på grund av feber eller permanent behandlingsavbrott på grund av feber jämfört med 20,0 % (95 % CI: 16,3; 24,1) för den historiska kontrollen (COMBI-AD).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för trametinib för alla grupper av den pediatriska populationen för melanom och maligna neoplasier (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Trametinib absorberas oralt med en mediantid till maximal koncentration på 1,5 timme efter doseringen. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för en engångsdos bestående av en 2 mg-tablett är 72 % av en intravenös mikrodos. Exponeringsökningen (C_{max} och AUC) var dosproportionell vid upprepad dosering. Efter administrering av 2 mg en gång dagligen var geometriskt medelvärde vid steady state för C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ och koncentration före dosering 22,2 ng/ml, 370 ng/tim/ml respektive 12,1 ng/ml, med en låg topp-/dalvärdeskvot (1,8). Variationen mellan försökspersonerna vid steady state var låg (<28 %).

Trametinib ackumuleras vid upprepad daglig dosering med en genomsnittlig ackumuleringskvot på 6,0 vid dosen 2 mg en gång dagligen. Steady state uppnåddes dag 15.

Administrering av en engångsdos trametinib tillsammans med en fett- och kaloririk måltid resulterade i en 70-procentig respektive 10-procentig minskning av C_{max} och AUC, jämfört med vid fasta (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Distribution

Trametinibs plasmaproteinbindningsgrad hos människa är 97,4 %. Trametinib har en distributionsvolym på cirka 1 200 l, fastställt efter administrering av 5 mikrogram som intravenös mikrodos.

Metabolism

In vitro- och *in vivo*-studier har visat att trametinib främst metaboliseras genom deacetylering, enbart eller med samtidig monooxygenation. Den deacetylerade metaboliten metaboliseras ytterligare genom glukuronidering. CYP3A4-oxidation bedöms vara en mindre viktig metaboliseringsväg. Deacetyleringen medieras av karboxylesterasen 1b, 1c och 2 och med eventuella bidrag av andra hydrolytiska enzymer.

Efter engångs- och upprepade doser trametinib är trametinib, som modersubstans den huvudsakliga cirkulerande komponenten i plasma.

Eliminering

Genomsnittlig terminal halveringstid är 127 timmar (5,3 dagar) efter administrering av en engångsdos. Intravenös plasmaclearance av trametinib är 3,21 l/timme.

På grund av den långa halveringstiden var den totala dos som återfinns efter 10 dagars uppsamling låg (<50 %) efter administrering av en peroral engångsdos av radiomärkt trametinib i lösning. Läkemedelsrelaterat material utsöndrades huvudsakligen i feces (>80 % av den återfunna radioaktiviteten) och i mindre utsträckning i urinen (<19 %). Mindre än 0,1 % av den utsöndrade dosen återfanns som modersubstans i urinen.

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser och data från en klinisk farmakologisk studie på patienter med normal leverfunktion eller med milda, måttliga eller grava bilirubin- och/eller ASAT-förhöjningar (baserat på National Cancer Institute [NCI]-klassificering) visar att leverfunktionen inte har någon signifikant inverkan på oral clearance av trametinib.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion har sannolikt ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för trametinib, med tanke på den låga renala utsöndringen av trametinib. Trametinibs farmakokinetik har beskrivits i kliniska prövningar där populationsfarmakokinetiska analyser utfördes på 223 patienter med lätt nedsatt njurfunktion och 35 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Lätt och måttligt nedsatt njurfunktion hade ingen effekt på trametinibexponeringen (<6 % för båda grupperna). Det finns inga data för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen hade ålder (19 till 92 år) inga kliniskt relevanta effekter på trametinibs farmakokinetik. Det finns endast begränsad mängd säkerhetsdata avseende patienter ≥75 år (se avsnitt 4.8).

Etnisk tillhörighet

Data är otillräckliga för bedömning av om etnisk tillhörighet har någon inverkan på trametinibs farmakokinetik. De kliniska erfarenheterna gäller endast kaukasier.

Pediatrisk population

Den farmakokinetiska exponeringen av trametinib vid en viktjusterad dos hos ungdomar låg inom intervallen för de som observerats hos vuxna.

Kroppsvikt och kön

I en populationsfarmakokinetisk analys fann man att kön och kroppsvikt påverkar oral clearance av trametinib. Även om kvinnliga försökspersoner med lägre kroppsvikt förmodas exponeras i högre omfattning än tyngre manliga försökspersoner, har dessa skillnader sannolikt ingen klinisk relevans och motiverar inte till någon dosjustering.

Läkemedelsinteraktioner

Trametinibs effekter på enzymer som bryter ner läkemedel och transportproteiner: Data *in vitro* och *in vivo* tyder på att trametinib sannolikt inte påverkar farmakokinetiken för andra läkemedel. Baserat på *In vitro*-studier är trametinib inte en hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 eller CYP3A4. Trametinib befanns vara en *in vitro*-hämmare av CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19, en inducerare av CYP3A4 samt en hämmare av transportproteinerna OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp och BCRP. Baserat på den låga dosen och låga kliniska systemiska exponeringen i jämförelse med värdena för *in vitro*-hämning eller induktion, anses trametinib inte hämma dessa enzymer eller transportproteiner *in vivo*, även om en tillfällig hämning av BCRP-substrat i tarmen kan förekomma (se avsnitt 4.5).

Andra läkemedels effekter på trametinib: Data *in vitro* och *in vivo* tyder på att trametinibs farmakokinetik sannolikt inte påverkas av andra läkemedel. Trametinib är inte ett substrat för CYP-enzymer eller transportörerna P-gp eller BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 och MATE1. Trametinib är ett *in vitro*-substrat för BSEP och effluxtransportören P-gp. Även om trametinibexponering är osannolikt att påverkas av hämning av BSEP, kan ökade nivåer av trametinib inte uteslutas vid stark hämning av lever-P-gp (se avsnitt 4.5).

Effekter av trametinib på andra läkemedel: Effekten av upprepad dosering med trametinib på farmakokinetiken vid steady state av kombinerade p-piller, noretindron och etinylestradiol, utvärderades i en klinisk studie som bestod av 19 kvinnliga patienter med solida tumörer. Exponeringen av noretindron ökade med 20 % och exponeringen för etinylestradiol var liknande vid samtidig administrering med trametinib. Baserat på dessa resultat förväntas ingen förlust av effekten av hormonella preventivmedel vid samtidig administrering med trametinib som monoterapi.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Trametinib har inte studerats med avseende på karcinogenicitet. Trametinib var inte gentoxiskt i studier där man undersökte bakteriell återmutation, kromosomavvikelser hos däggdjursceller och mikronuklei i benmärgen hos råtta.

Trametinib kan försämra fertiliteten hos kvinnor. I studier med upprepad dosering sågs ökat antal cystiska folliklar och färre gulkroppar hos honråttor vid exponeringar som låg under den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC.

Dessutom, hos unga råttor som gavs trametinib, har minskad äggstocksvikt, mindre förseningar i kännetecken av könsmognad hos hondjur (slidöppning och ökad förekomst av framträdande slutanlag i bröstkörteln) och lätt hypertrofi av ytepitelet i livmodern observerats. Alla dessa effekter var reversibla efter en period utan behandling och kan tillskrivas farmakologi. I toxikologiska studier på råtta och hund, som varade i upp till 13 veckor, sågs dock inga behandlingseffekter på reproduktionsvävnad hos handjur.

I studier av embryo-fosterutveckling på råtta och kanin inducerade trametinib toxiska effekter på moderdjur och fosterutveckling. Hos råtta sågs lägre fostervikt och ökade förluster efter implantation vid exponeringar under eller något över den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. I en toxicitetsstudie med embryo-fosterutveckling på kaniner observerades minskad fostervikt, ökat antal aborter, ökad frekvens ofullständig benbildning samt skelettmissbildningar vid subkliniska exponeringar hos människa, baserat på AUC.

I studier med upprepad dosering ses effekter av trametinibexponeringen främst i huden, magtarmkanalen, hematologiska systemet, skelett och lever. De flesta av dessa är reversibla och går tillbaka efter en behandlingsfri period. Hos råtta sågs hepatocellulär nekros och förhöjda transaminaser efter 8 veckor med dosen ≥0,062 mg/kg/dag (omkring 0,8 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

Hos möss observerades lägre hjärtfrekvens, lägre hjärtvikt och försämrad vänsterkammarfunktion, utan kardiell histopatologi, efter 3 veckor med trametinib ≥0,25 mg/kg/dag (omkring 3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC), i upp till 3 veckor. Hos vuxna råttor var mineralisering av flera organ associerad med förhöjt serumfosfat och nära relaterat till nekros i hjärta, lever och njurar samt blödning i lungorna, vid exponeringar som är jämförbara med den kliniska exponeringen hos människa. Hos råtta sågs hypertrofi av epifysplattan och ökad benbildning, men epifyshypertrofin förväntas inte vara kliniskt relevant för vuxna personer. Hos råtta och hund som fick trametinib vid eller under klinisk exponering hos människa observerades benmärgsnekros, atrofi av lymfatisk vävnad i tymus och GALT (gut associated lymphatic tissue) samt nekros av lymfatisk vävnad i lymfkörtlar, mjälte och tymus, vilket skulle kunna försvaga immunsystemet. Hos unga råttor, observerades ökad hjärtvikt utan histopatologi vid 0,35 mg/kg/dag (ungefär två gånger den humana, kliniska exponeringen hos vuxna, baserat på AUC).

I en 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) analys på musfibroblast *in vitro* uppvisade trametinib fototoxicitet vid signifikant högre koncentrationer än den kliniska exponeringen hos människa (IC_{50} på 2,92 mikrogram/ml, ≥130 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på C_{max}). Detta indikerar att risken för fototoxicitet för patienter som tar trametinib är låg.

Kombination med dabrafenib

I en studie på hundar där trametinib och dabrafenib gavs i kombination under 4 veckor observerades tecken på gastrointestinal toxicitet samt minskad lymfoid cellularitet i tymus vid lägre exponeringsgrad än hos hundar som getts trametinib ensamt. I övrigt har liknande toxicitet observerats som i jämförbara monoterapi-studier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna
Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurylsulfat
Kolloidal kiseldioxid (E551)

Tablettdragering
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Polyetylenglykol
Gul järnoxid (E172)

Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna
Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Hypromellos (E464)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumlaurylsulfat
Kolloidal kiseldioxid (E551)

Tablettdragering
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Polyetylenglykol
Polysorbat 80 (E433)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad burk

3 år

Öppnad burk

Efter öppnande, förvara vid högst 30 °C och använd inom 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Tillslut burken väl.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnsäkert lock av polypropen. Burken innehåller torkmedel.

Förpackningsstorlekar: En burk innehåller antingen 7 eller 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter

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

Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 juni 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 14 februari 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningssatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter
trametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 0,5 mg trametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

7 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Innehåller torkmedel, som ej får tas bort eller ätas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mekinist 0,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mekinist 0,5 mg tabletter
trametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 0,5 mg trametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

7 tabletter
30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter
trametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 2 mg trametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

7 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Innehåller torkmedel, som ej får tas bort eller ätas.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

mekinist 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURK

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mekinist 2 mg tabletter
trametinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 2 mg trametinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Filmdragerad tablett

7 tabletter
30 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalburken. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novartis Europharm Limited

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter
Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter
trametinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mekinist är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Mekinist
3. Hur du tar Mekinist
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mekinist ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mekinist är och vad det används för

Mekinist är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen trametinib. Det används antingen ensamt eller i kombination med ett annat läkemedel som innehåller dabrafenib för att behandla melanom, en typ av hudcancer, som har spridit sig till andra delar av kroppen eller som inte kan opereras bort.

Mekinist i kombination med dabrafenib används också för att förhindra att melanom kommer tillbaka efter det att det har opererats bort.

Mekinist i kombination med dabrafenib används också för att behandla en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Båda cancerformerna, har en särskild förändring (mutation) i en gen som kallas BRAF vid V600-positionen. Denna genmutation kan vara orsaken till att cancern har utvecklats. Detta läkemedel riktar sig mot proteiner som tillverkas av denna muterade gen och fördröjer eller stoppar utvecklingen av cancersjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Mekinist

Mekinist ska endast användas för att behandla melanom och NSCLC med BRAF-mutationen. Innan du påbörjar din behandling kommer läkaren därför testa om du har denna mutation.

Om läkaren ordinerar kombinationsbehandling med Mekinist och dabrafenib, **läs dabrafenibs bipacksedel noggrant, liksom denna bipacksedel.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Ta inte Mekinist

- om du är allergisk mot trametinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Rådgör med din läkare om du tror att detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar ditt läkemedel. Din läkare behöver veta om du:

- har **problem med levern**. Läkaren kan ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion under tiden som du tar detta läkemedel.
- har eller har haft **problem med njurarna**.
- har eller har haft **problem med lungorna eller andningen.**
- har hjärtproblem såsom hjärtsvikt (vilket kan orsaka andnöd, andningssvårigheter när man ligger ner, svullna fötter eller ben) eller problem med hur hjärtat slår. Din läkare bör kontrollera din hjärtfunktion före och under behandlingen.
- har ögonproblem inklusive blockering av venen som dränerar ögat (retinalvensocklusion) eller svullnad i ögat som kan vara orsakad av vätskeläckage (korioretinopati).

Innan du tar Mekinist i kombination med dabrafenib behöver din läkare veta om du:

- **har haft någon annan typ av cancer än melanom eller NSCLC**, eftersom du kan löpa en större risk att utveckla andra typer av cancer än hudcancer när du tar Mekinist.

Rådgör med läkare om du tror att några av dessa problem kan gälla dig.

Symtom du behöver vara uppmärksam på

En del personer som tar Mekinist får andra problem som kan vara allvarliga. Du måste känna till vilka viktiga symtom du behöver vara uppmärksam på.

Blödning

Att ta Mekinist eller kombinationsbehandling med Mekinist och dabrafenib kan orsaka allvarliga blödningar i din hjärna, matsmältningssystemet (som magsäck, ändtarm och tarm), lungor och andra organ, och kan vara dödliga. Symtom på blödning kan vara:

- huvudvärk, yrsel eller trötthetskänsla
- blod i avföringen eller svart avföring
- blod i urinen
- magsmärta
- blod i upphostning/kräkning

Tala om för läkare så snart som möjligt om du får något av dessa symtom.

Feber

Att ta Mekinist eller kombinationsbehandling med Mekinist och dabrafenib kan orsaka feber, även om det är mer sannolikt om du tar kombinationsbehandlingen (se även avsnitt 4). I vissa fall kan personer med feber få lågt blodtryck, yrsel eller andra symtom.

Tala om för läkare omedelbart om du får en temperatur över 38 ºC eller om du känner dig febrig under tiden du tar detta läkemedel.

Hjärtproblem

Mekinist kan orsaka hjärtproblem eller förvärra hjärtproblem som redan finns (se även ”Hjärtproblem” i avsnitt 4), hos personer som tar Mekinist i kombination med dabrafenib.

Tala om för läkaren om du har någon hjärtsjukdom. Läkaren kommer att göra olika tester för att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska, både före och under tiden du behandlas med läkemedlet. Tala omedelbart om för läkare om det känns som att hjärtat bultar hårt, hjärtslagen är snabba eller oregelbundna, eller om du känner dig yr, trött eller vimmelkantig, andfådd eller om benen svullnar. Läkaren kan besluta att göra uppehåll i behandlingen eller stoppa den helt och hållet om det behövs.

Förändringar på din hud som kan tyda på ny hudcancer
Läkaren kommer att kontrollera din hud innan du börjar ta detta läkemedel och med jämna mellanrum medan du tar det. **Tala omedelbart om för läkaren** om du märker några hudförändringar medan du tar detta läkemedel eller efter behandlingen (se även avsnitt 4).

Ögonproblem
Läkaren bör undersöka dina ögon medan du tar detta läkemedel.
Tala omedelbart om för läkaren om dina ögon blir röda och irriterade, om du får dimsyn, ont i ögonen eller andra synförändringar under behandlingen (se även avsnitt 4).
Mekinist kan orsaka ögonproblem, bland annat blindhet. Mekinist rekommenderas inte om du har haft en propp i den ven som för blod från ögat (retinalvensocklusion). Tala omedelbart om för läkaren om du får följande ögonsymtom: dimsyn, synförlust eller andra synförändringar, färgade prickar i ditt synfält eller halofenomen (ljusringar runt föremål) under din behandling. Läkaren kan besluta att göra uppehåll i behandlingen eller stoppa den helt och hållet om det behövs.

Leverproblem
Mekinist, eller kombinationen med dabrafenib, kan orsaka problem med din lever som kan utvecklas till allvarliga tillstånd såsom hepatit (leverinflammation) och leversvikt, vilka kan vara dödliga. Läkare kommer med jämna mellanrum kontrollera dig. Tecken på att din lever inte fungerar som den ska kan vara:
- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar
- ont i magen (buken)
- gulaktig färg i hud eller ögonvitor (gulsot)
- mörkfärgad urin
- hudklåda

Tala om för läkare så snart som möjligt om du får något av dessa symtom.

Lung- eller andningsproblem
Informera läkaren om du har några lung- eller andningsproblem, inklusive problem med andning ofta åtföljt av torrhosta, andnöd och utmattning. Läkaren kommer eventuellt ordna en undersökning av din lungfunktion innan du börjar ta ditt läkemedel.

Muskelsmärta
Mekinist kan resultera i muskelnedbrytning (rabdomyolys). **Tala om för läkare** så snart som möjligt om du får något av dessa symtom:
- muskelvärk
- mörkfärgad urin på grund av njurskada

Om det är nödvändigt kan din läkare behöva tillfälligt avbryta eller avsluta din behandling helt och hållet.

→ **Läs informationen under ”Eventuella allvarliga biverkningar” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

Hål i magsäcken eller tarmen (perforering)
Att ta Mekinist eller kombinationen av Mekinist och dabrafenib kan öka risken att utveckla hål i tarmväggen. Tala om för din läkare så snart som möjligt om du har svåra buksmärtor.

Allvarliga hudreaktioner
Allvarliga hudreaktioner har rapporterats hos personer som tar Mekinist i kombination med dabrafenib. Tala omedelbart om för läkaren om du märker några förändringar i huden (se avsnitt 4 för symtom att vara medveten om).

Inflammatorisk sjukdom som främst drabbar huden, lungorna, ögonen och lymfkörtlarna
En inflammatorisk sjukdom som främst drabbar huden, lungorna, ögonen och lymfkörtlarna (sarkoidos). Vanliga symtom på sarkoidos kan vara hosta, andfåddhet, svullna lymfkörtlar, synrubbningar, feber, trötthet, smärta och svullnad i lederna samt ömmande knölar i huden. Tala om för läkaren om du får något av dessa symtom.

Immunsystemet
Mekinist i kombination med dabrafenib kan i sällsynta fall orsaka ett tillstånd (hemofagocyterande lymfohistiocytos eller HLH) som innebär att immunsystemet bildar för många infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter. Symtomen kan bland annat vara förstorad lever och/eller mjälte, hudutslag, förstorade lymfkörtlar, andningssvårigheter, lätthet att få blåmärken, onormal njurfunktion och hjärtproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du får flera symtom samtidigt såsom feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag.

Tumörlyssyndrom
Om du upplever följande symtom, berätta omedelbart för din läkare eftersom detta kan vara ett livshotande tillstånd: illamående, andnöd, oregelbunden hjärtrytm, muskelkramper, kramper, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet. Dessa kan orsakas av en grupp metaboliska komplikationer som kan uppstå under behandling av cancer som orsakas av nedbrytningsprodukter från döende cancerceller (tumörlyssyndrom eller TLS) och kan leda till förändringar i njurfunktionen (se även avsnitt 4).

Barn och ungdomar
Mekinist rekommenderas inte till barn och ungdomar eftersom effekterna av Mekinist hos personer under 18 år inte är kända.

Andra läkemedel och Mekinist
Innan behandlingen börjar ska du tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel. Gör upp en förteckning över vilka läkemedel du tar så du kan visa den för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska när du får ett nytt läkemedel.

Mekinist med mat och dryck
Det är viktigt att du tar Mekinist på tom mage, eftersom mat påverkar hur läkemedlet tas upp i kroppen (se avsnitt 3).

Graviditet, amning och fertilitet
Mekinist rekommenderas inte under graviditet.
- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Mekinist kan skada det ofödda barnet.
- Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar Mekinist och i minst 16 veckor efter behandlingens slut.
  - Det kan hända att preventivmedel som innehåller hormoner (såsom p-piller, p-sprutor och p-plåster) inte fungerar så bra om du tar Mekinist i kombination med dabrafenib. Du måste använda en annan effektiv preventivmetod så att du inte blir gravid medan du tar denna kombination av läkemedel. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du blir gravid medan du tar Mekinist, tala omedelbart om det för läkaren.

Mekinist rekommenderas inte under amning
Det är okänt om innehållsämnena i Mekinist kan passera över i bröstmjölk.
Om du ammar eller planerar att amma måste du tala om det för läkaren. Du rekommenderas att inte amma medan du tar Mekinist. Du och läkaren avgör om du ska ta Mekinist eller amma.

Fertilitet – avser både män och kvinnor
Mekinist kan försämra fertiliteten hos både män och kvinnor.

Att ta Mekinist med dabrafenib: Dabrafenib kan permanent minska fertiliteten hos män. Utöver detta det kan män som tar dabrafenib få sänkt antal spermier och det är osäkert om spermieantalet kommer att återgå till normala nivåer efter avslutad behandling.

Prata med läkaren före behandlingsstart om vilka möjligheter det finns att förbättra dina chanser att få barn i framtiden.

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel påverkar fertilitet kan du tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Körförmåga och användning av maskiner
Mekinist kan ha biverkningar som kan påverka din körförmåga och förmåga att använda maskiner. Undvik att köra något fordon och använda maskiner om du känner dig trött eller svag, om du har problem med synen eller om du känner dig kraftlös.
Beskrivningar av dessa effekter finns i andra avsnitt (se avsnitt 2 och 4).
Läs all information i denna bipacksedel för vägledning.
Diskutera med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du undrar över något. Dina sjukdomssymtom och behandlingssituationen kan också påverka din körförmåga och förmåga att använda maskiner.

Mekinist innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Mekinist

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur mycket du ska ta
Den vanliga dosen av Mekinist antingen som ensam behandling eller i kombination med dabrafenib är en 2 mg-tablett en gång dagligen. Den rekommenderade dosen av dabrafenib, i kombinationsbehandling med Mekinist är 150 mg två gånger dagligen.

Läkaren kan besluta att sänka dosen om du får biverkningar.

Ta inte mer Mekinist än läkaren rekommenderar, eftersom det kan öka risken för biverkningar.

Hur du tar Mekinist
Svälj tabletten hel med ett helt glas vatten.
Ta Mekinist en gång om dagen på tom mage (minst 1 timme före måltid eller 2 timmar efter måltid).
Det betyder att:
- du måste vänta minst 1 timme efter att du har tagit Mekinist innan du äter någonting.
- du måste vänta minst 2 timmar efter att du har ätit innan du tar Mekinist.

Ta Mekinist vid ungefär samma tidpunkt varje dag.

Om du har tagit för stor mängd av Mekinist
Om du har tagit för många Mekinist-tabletter ska du rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Visa dem om möjligt förpackningen med Mekinist och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ta Mekinist
Om det har gått mindre än 12 timmar sedan du skulle ha tagit dosen ska du ta den så snart du kommer ihåg det.
Om det har gått mer än 12 timmar sedan du skulle ha tagit dosen ska du hoppa över den och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan ta dina tabletter regelbundet som vanligt.
Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Mekinist
Ta Mekinist så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Hur du tar Mekinist vid kombinationsbehandling med dabrafenib
- Ta Mekinist i kombination med dabrafenib enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Ändra ej dosen eller sluta ta Mekinist eller dabrafenib om inte läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan säger åt dig att göra det.
- Ta **Mekinist en gång dagligen** och **dabrafenib två gånger dagligen.** Det kan vara bra för dig att få in vanan att ta båda dina läkemedel vid samma tidpunkter varje dag. Mekinist ska tas **antingen** med morgondosen av dabrafenib **eller** med kvällsdosen av dabrafenib. Dabrafenibdosen bör tas med ca 12 timmars mellanrum.
- Ta Mekinist och dabrafenib på tom mage, minst 1 timme före och 2 timmar efter en måltid. Kapslarna och tabletterna ska sväljas hela med ett helt glas vatten.
- Om du har glömt att ta en dos av Mekinist eller dabrafenib, ta den direkt när du kommer på det. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos utan ta din nästa dos vid din vanliga tidpunkt:
  - Om det är mindre än 12 timmar till din nästa schemalagda dos av Mekinist, som tas en gång dagligen.
  - Om det är mindre än 6 timmar till din nästa schemalagda dos av dabrafenib, som tas två gånger dagligen.
- Om du tar för mycket Mekinist eller dabrafenib, kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Om det är möjligt, ta med dig dina Mekinist tabletter och dabrafenib kapslar. Om möjligt visa upp Mekinist och dabrafenib läkemedelsförpackningar med bipacksedlar.
- Om du får biverkningar kan läkaren bestämma att du ska ta lägre doser av Mekinist och dabrafenib. Ta doserna av Mekinist och dabrafenib exakt enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella allvarliga biverkningar

Hjärtproblem
Mekinist kan påverka ditt hjärtas pumpförmåga. Det är mer troligt att detta påverkar personer som redan har hjärtproblem sedan tidigare. Medan du tar Mekinist kommer du kontrolleras med avseende på hjärtproblem. Tecken och symtom på hjärtproblem inkluderar:
- känsla av att ditt hjärta slår hårt, snabbt eller oregelbundet
- yrsel
- trötthet
- du känner dig vimmelkantig
- andfåddhet
- svullna ben.

Tala om för läkaren så snart som möjligt om du får något av dessa symtom, vare sig det är första gången du får dem eller om de förvärras.

Högt blodtryck
Mekinist kan orsaka eller förvärra högt blodtryck (hypertoni). Läkaren eller sjuksköterska ska kontrollera ditt blodtryck under behandlingen med Mekinist. Kontakta omedelbart läkare eller sjuksköterska om du utvecklar högt blodtryck, ditt blodtryck försämras, eller om du får svår huvudvärk, känner dig vimmelkantig eller känner yrsel.

Problem med blödning
Mekinist kan orsaka allvarliga blödningar, speciellt i din hjärna eller mage. Kontakta läkare eller sjuksköterska för omedelbar medicinsk hjälp om du upplever några tecken på blödning, såsom:
- huvudvärk, yrsel eller svaghetskänsla
- du hostar upp blod eller levrat blod
- kräkning som innehåller blod eller som ser ut som kaffesump
- röd avföring eller avföring som är svart som tjära.

Ögon-/synproblem
Mekinist kan orsaka ögonproblem. Mekinist rekommenderas inte om du har haft en propp i den ven som för blod från ögat (retinalvensocklusion). Din läkare kan rekommendera en ögonundersökning innan du tar Mekinist och under tiden du tar det. Din läkare kan rekommendera att du slutar ta Mekinist eller remittera dig till specialist om du får tecken och symtom som rör din syn, som:
- synförlust
- röda och irriterade ögon
- färgade prickar i synfältet
- halofenomen (ljusringar runt föremål)
- dimsyn.

Hudförändringar
Allvarliga hudreaktioner har rapporterats hos personer som tar Mekinist i kombination med dabrafenib (förekommer hos ett okänt antal användare). Om du märker något av följande:
- rödaktiga fläckar på bålen som är runda eller måltavleliknande, med blåsor i mitten. Hudavlossning. Sår i munnen, halsen, näsan, runt könsorganen och i ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom).
- utbredda utslag, feber och förstorade lymfkörtlar (DRESS-syndrom eller läkemedelsöverkänslighetssyndrom).
  - ➔ **sluta använda läkemedlet och kontakta omedelbart läkare eller uppsök närmaste akutmottagning.**

Upp till 3 av 100 personer behandlade med Mekinist i kombination med dabrafenib kan få en hudcancerform som kallas *kutant skivepitelkarcinom (cuSCC)*. Andra kan få en hudcancerform kallad *bascellscancer (BCC)*. Vanligtvis är dessa former av hudcancer lokala och kan tas bort med kirurgi och behandlingen med Mekinist och dabrafenib kan fortsätta utan avbrott.

Vissa personer som tar Mekinist i kombination med dabrafenib kan också märka att nya melanom har uppkommit. Dessa melanom tas vanligen bort med kirurgi och behandlingen med Mekinist och dabrafenib kan fortsätta utan avbrott.

Läkaren kommer att undersöka din hud innan du börjar ta dabrafenib, därefter kommer huden att undersökas varje månad under hela behandlingen med dabrafenib och under 6 månader efter att den har avslutats. Detta görs för att upptäcka eventuell ny hudcancer.

Läkaren kommer även att undersöka ditt huvud, nacke, mun och dina lymfkörtlar och din bröstkorg och mage kommer regelbundet att skiktröntgas (datortomografi). Blodprov kommer eventuellt även tas. Undersökningarna är till för att upptäcka om någon annan typ av cancer, inklusive

skivepitelkarcinom, utvecklas i din kropp. Undersökning av bäcken (för kvinnor) och ändtarm rekommenderas också före och efter behandling.

Mekinist, som monoterapi eller i kombination med dabrafenib, kan orsaka utslag eller akneliknande utslag. Följ läkarens anvisningar om hur du kan förhindra utslag. Tala om för läkaren eller sjuksköterskan så snart som möjligt om du får något av dessa symtom för första gången eller om de förvärras.

Kontakta läkaren omedelbart om du får ett allvarligt hudutslag med något av följande symtom: blåsor i huden, blåsor eller sår i munnen, hudavflagning, feber, rodnad eller svullnad i ansiktet eller på fotsulorna.

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan så snart som möjligt om du får hudutslag eller om befintliga hudutslag blir värre.

Muskelsmärta
Mekinist kan göra att muskler bryts ner (rabdomyolys). Tala om för läkare eller sjuksköterska om du har några nya eller förvärrade symtom som:
- muskelsmärta
- mörkfärgad urin på grund av njurskada.

Problem med lungorna eller andningen
Mekinist kan orsaka inflammation i lungorna (pneumonit eller interstitiell lungsjukdom). Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du har några nya symtom på lung- eller andningsproblem eller försämring av tidigare symtom, som:
- andfåddhet
- hosta
- utmattning.

Immunsystemet
Om du får flera symtom samtidigt såsom feber, svullna lymfkörtlar, blåmärken eller hudutslag ska du omedelbart tala om det för läkaren. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd där immunsystemet producerar för många infektionsbekämpande celler, så kallade histiocyter och lymfocyter, som kan orsaka olika symtom (hemofagocyterande lymfohistiocytos), se avsnitt 2 (frekvens ”sällsynta”).

Tumörlyssyndrom
Tala omedelbart om för din läkare om du upplever följande symtom: illamående, andnöd, oregelbunden hjärtrytm, muskelkramper, kramper, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som beror på en snabb nedbrytning av cancerceller, som hos vissa personer kan vara dödlig (tumörlyssyndrom eller TLS), se avsnitt 2 (frekvens ”ingen känd frekvens”).

Eventuella biverkningar hos patienter som tar Mekinist enbart

Biverkningar som du kan märka när du tar enbart Mekinist är följande:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- Högt blodtryck (hypertoni)
- Blödning på olika ställen i kroppen, som kan vara lindrig eller allvarlig
- Hosta
- Andfåddhet
- Diarré
- Illamående och kräkningar
- Förstoppning
- Magsmärtor
- Muntorrhet

- Hudutslag, akneliknande utslag, ansiktsrodnad, torr eller kliande hud (se även ”Hudförändringar” tidigare i avsnitt 4)
- Ovanligt håravfall eller uttunnat hår
- Energilöshet, svaghetskänsla eller trötthet
- Svullna händer eller fötter (perifert ödem)
- Feber

Mycket vanliga biverkningar som kan synas i blodprov
- Onormala levervärden

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- Inflammation i hudens hårsäckar
- Nagelproblem såsom förändringar i nagelbädden, nagelsmärtor, infekterade och svullna nagelband
- Infektion i huden (cellulit)
- Hudutslag med varfyllda blåsor (se även ”Hudförändringar” tidigare i avsnitt 4)
- Allergisk reaktion (överkänslighet)
- Uttorkning (låg vatten- eller vätskehalt)
- Dimsyn
- Svullnad runt ögonen
- Synproblem (se även ”Ögon-/synproblem” tidigare i avsnitt 4)
- Förändrad pumpförmåga hos hjärtat (vänsterkammardysfunktion) (se även ”Hjärtproblem” tidigare i avsnitt 4)
- Puls som är lägre än det normala intervallet och/eller en minskning av hjärtfrekvensen
- Lokal vävnadssvullnad
- Inflammation i lungorna (pneumonit eller interstitiell lungsjukdom)
- Ömhet i munhålan eller sår i munnen, inflammerade slemhinnor
- Rodnad, narig eller sprucken hud
- Rodnade, smärtande händer och fötter
- Svullnad i ansiktet
- Inflammation i slemhinnan
- Svaghetskänsla
- Problem med nerver som kan orsaka smärta, förlorad känsel eller stickningar i händer och fötter och/eller muskelsvaghet (perifer neuropati)

Vanliga biverkningar som kan synas i blodprov
- Minskat antal röda blodkroppar (anemi), onormalt testvärde för kreatinfosfokinas, ett enzym som främst finns i hjärtat, hjärnan och skelettmusklerna

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- Svullet öga på grund av vätskeläckage (korioretinopati) (se även ”Ögon-/synproblem” tidigare i avsnitt 4)
- Svullna nerver baktill i ögat (papillödem) (se även ”Ögon-/synproblem” tidigare i avsnitt 4)
- Avlossning av det ljuskänsliga skiktet baktill i ögat (näthinnan) från de underliggande skikten (näthinneavlossning) (se även ”Ögon-/synproblem” tidigare i avsnitt 4)
- Propp i den ven som för blod från ögat (retinalvensocklusion) (se även ”Ögon-/synproblem” tidigare i avsnitt 4)
- Försämrad pumpförmåga hos hjärtat, vilket leder till andfåddhet, uttalad trötthet och svullna anklar och ben (hjärtsvikt)
- Ett hål (perforering) i magsäcken eller tarmarna
- Inflammation i tarmarna (kolit)
- Nedbrytning av muskler, vilket kan orsaka muskelsmärtor och skador på njurarna (rabdomyolys)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Oregelbunden hjärtrytm (atrioventrikulärt block)

Biverkningar när Mekinist och dabrafenib tas tillsammans

När du tar Mekinist och dabrafenib tillsammans kan du få alla av de ovan listade biverkningarna men frekvensen kan förändras (öka eller minska).

Du kan även få **ytterligare biverkningar på grund utav att du tar dabrafenib** samtidigt som Mekinist, se listade biverkningar nedan.

Tala om för läkaren så snart som möjligt om du får någon utav dessa symtom, antigen om det är första gången du får dem eller om de har förvärrats.

Vänligen läs bipacksedeln för dabrafenib för detaljer om biverkningar som man kan få när man tar detta läkemedel.

De biverkningar som du kan få när du tar Mekinist i kombination med dabrafenib är följande:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):
- Näs- och halsinflammation
- Minskad aptit
- Huvudvärk
- Yrsel
- Högt blodtryck
- Blödning på olika ställen i kroppen, som kan vara lindrig eller allvarlig
- Hosta
- Magsmärtor
- Förstoppning
- Diarré
- Illamående, kräkningar
- Utslag, torr hud, klåda, hudrodnad
- Ledvärk, muskelvärk eller smärta i händer eller fötter
- Muskelryckningar
- Energilöshet, svaghetskänsla
- Frossa
- Svullna händer eller fötter (perifert ödem)
- Feber
- Influensaliknande symtom

Mycket vanliga biverkningar som kan synas i blodprov
- Onormala levervärden

Vanliga biverkningar (kan förkomma hos upp till 1 av 10 användare)
- Urinvägsinfektion
- Hudförändringar inklusive hudinfektion (cellulit), inflammation i hårsäckar i huden, nagelbiverkningar såsom förändringar i nagelbädden, smärta i naglarna, infektion och svullnad i nagelbanden, hudutslag med varfyllda blåsor, kutant skivepitelkarcinom (en sorts hudcancer), papillom (en form av hudtumör som vanligtvis är ofarlig), vårtliknande utväxter, ökad solkänslighet hos huden (se även "Hudförändringar" tidigare i avsnitt 4)
- Uttorkning (låga nivåer av vatten eller vätska)
- Dimsyn, synproblem, inflammation av ögat (uveit)
- Minskad effektivitet i hjärtats pumpförmåga
- Lågt blodtryck
- Lokaliserad vävnadssvullnad
- Andfåddhet
- Muntorrhet
- Munsår eller sår i munnen, inflammation i slemhinnor

- Akneliknande problem
- Förtjockning av det yttre lagret av huden (hyperkeratos), fläckar av tjock, fjällande eller skrovlig hud (aktinisk keratos), narig hud eller sprickbildning i huden
- Kraftiga svettningar inklusive nattliga svettningar
- Onormal håravlossning eller tunnare hår
- Rodnade, smärtande händer och fötter
- Inflammation i fettlagret under huden (pannikulit)
- Inflammation i slemhinnan
- Ansiktssvullnad
- Problem med nerver som kan orsaka smärta, förlorad känsel eller stickningar i händer och fötter och/eller muskelsvaghet (perifer neuropati)

Vanliga biverkningar som kan synas i blodprov
- Låga koncentrationer av vita blodkroppar
- Minskat antal röda blodkroppar (anemi), blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera) och en typ av vita blodkroppar (leukopeni)
- Låga nivåer av natrium (hyponatremi) eller fosfat (hypofosfatemi) i blodet
- Ökade blodsockernivåer
- Ökning av kreatinfosfokinas, ett enzym som vanligen finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- Ökning av vissa ämnen (enzymer) som produceras av levern

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)
- Uppkomst av ny hudcancer (malignt melanom)
- Skaftade hudflikar
- Allergiska reaktioner (överkänslighet)
- Förändringar i ögat inklusive svullnad i ögat orsakat av vätskeläckage (korioretinopati), det ljuskänsliga membranet i den bakre delen av ögat (retina) lossnar från dess stödlager (näthinneavlossning) och svullnad runt ögonen
- Puls som är lägre än det normala intervallet och/eller en minskning av hjärtfrekvensen
- Lunginflammation (pneumonit)
- Bukspottkörtelinflammation
- Inflammation i tarmarna (kolit)
- Njursvikt
- Njurinflammation
- Inflammatorisk sjukdom som främst drabbar huden, lungorna, ögonen och lymfkörtlarna (sarkoidos)
- Oregelbunden hjärtrytm (atrioventrikulärt block)
- Upphöjda, smärtsamma, röda till mörka rödlila hudfläckar eller sår som främst förekommer på armar, ben, ansikte och hals, med feber (tecken på akut febril neutrofil dermatos)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
- Ett hål (perforering) i magsäcken eller tarmarna

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- Inflammation i hjärtmuskeln (myokardit) vilket kan resultera i andfåddhet, feber, hjärtklappning och bröstsmärtor
- Svår hudinflammation med fjällning (exfoliativ dermatit)
- Hudreaktioner lokaliserade i tatueringar

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mekinist ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på burkens etikett och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Tillslut burken väl med torkmedlet inuti (liten cylinderformad behållare).

Innan burken öppnats: Inga särskilda temperaturanvisningar.
Efter burken öppnats: Förvara i högst 30 °C. Använd inom 30 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är trametinib. En filmdragerad tablett innehåller trametinibdimetylsulfoxid motsvarande 0,5 mg eller 2 mg trametinib.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablett: mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa (E460), hypromellos (E464), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E470b), natriumlaurylsulfat och kolloidal kiseldioxid (E551).
  - Filmdragering: hypromellos (E464), titandioxid (E171), polyetylenglykol, gul järnoxid (E172) (för 0,5 mg tabletter), polysorbat 80 (E433) och röd järnoxid (E172) (för 2 mg tabletter).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter är gula, modifierat ovala och bikonvexa, med företagets logotyp präglad på den ena sidan och ”TT” på den andra.

Mekinist 2 mg filmdragerade tabletter är rosa, runda och bikonvexa, med företagets logotyp präglad på den ena sidan och ”LL” på den andra.

De filmdragerade tabletterna är förpackade i ogenomskinliga vita plastburkar, med skruvlock av plast. En burk innehåller antingen 7 eller 30 tabletter.

Burkarna innehåller också torkmedel av kiselgel i en liten cylinderformad behållare. Torkmedlet får inte tas bort från burken och får inte ätas.

Innehavare av godkännande för försäljning
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irland

Tillverkare
Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

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

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

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

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

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.