

Mekinist

M R F

Novartis

Filmdragerad tablett 0,5 mg

(Gula, modifierat ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 5,0 x 9,0 mm, med företagets logotyppräglad på den ena sidan och "TT" på den andra.)

Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Trametinib

ATC-kod:

L01EE01

Läkemedel från Novartis omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Mekinist filmdragerad tablett 0,5 mg och 2 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-03-18.

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 Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

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.

Kontraindikationer

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

Dosering

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 kutan skivepitelcancer (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 kombinationsanvändn ing 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 (CTC-AE)*	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 (CTC-AE) v4.0	

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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 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 Varningar och försiktighet). 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), retinalvensockklusion (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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik). 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 Biverkningar).

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för trametinib 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 Prekliniska uppgifter).

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 kvälldosen 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.

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 Farmakodynamik). 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

Kutan skivepitelcancer (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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). 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 Biverkningar). 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 antikoagulantibehandling. 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 Biverkningar). 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 Dosering 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 Biverkningar). Förekomst och allvarlighetsgrad av feber ökar vid kombinationsbehandling (se produktresumén för dabrafenib avsnitt Varningar och försiktighet). 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (se avsnitt Farmakodynamik). 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 Dosering).

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 Biverkningar). 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 Biverkningar).

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 Dosering). 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 Biverkningar). 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 Dosering), vid diagnostiserad uveit vänligen se produktresumén för dabrafenib avsnitt Varningar och försiktighet. 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 Biverkningar). 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 Biverkningar). 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 Varningar och försiktighet).

Pankreatit

I kliniska prövningar har pankreatit rapporterats hos patienter som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib.

Vänligen se produktresumén för dabrafenib (avsnitt Varningar och försiktighet).

Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats i kliniska prövningar med trametinib som monoterapi och i kombination med dabrafenib (se avsnitt Biverkningar). 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 Dosering och Farmakokinetik).

Djup ventrombos/lungemboli

Lungemboli eller djup ventrombos kan förekomma hos patienter som tar trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Om patienter utvecklar symptom 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 Biverkningar). 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.

Natrium

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

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 Farmakokinetik). 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-enzymmer eller transportenzymmer (se avsnitt Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik).

Kombination med dabrafenib

För interaktioner när trametinib används i kombination med dabrafenib se produktresumén för dabrafenib avsnitt Varningar och försiktighet och Interaktioner.

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 Dosering och Farmakokinetik).

Graviditet

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 Prekliniska uppgifter). 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 Prekliniska uppgifter). Trametinib kan försämra fertiliteten hos människa.

Män som tar trametinib i kombination med dabrafenib

Påverkan på spermatogenesisen 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.

Trafik

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.

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

dessas behandlades 211 med trametinib för BRAF V600-muterat melanom i en randomiserad, öppen fas III-studie, MEK114267 (METRIC) (se avsnitt Farmakodynamik). De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 20\%$) 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 Farmakodynamik).

De vanligaste biverkningarna (incidens $\geq 20\%$) 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	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100$, $< 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$
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
		Synnedläggelse
	Mindre vanliga	Korioretinopati
		Papillödem
		Näthinneavlossning
		Retinalvensockklusion
Hjärtat	Vanliga	Vänsterkammardysfunktion
		Sänkt ejektionsfraktion
		Bradykardi
	Mindre vanliga	Hjärtsvikt
	Ingen känd frekvens	Atrioventrikulärt block
Blodkärl	Mycket vanliga	Hypertoni
		Blödning ^c
	Vanliga	Lymfödem
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
		Dyspné
	Vanliga	Pneumonit
	Mindre vanliga	Interstitiell lungsjukdom
		Diarré

		Illamående
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	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	Mycket vanliga	Förhöjt aspartatamino transferas
	Vanliga	Förhöjt alaninaminotr ansferas
		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
		Kutan skivepitelcancer ^a
		Papillom ^b

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	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
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
		Yrsel
	Vanliga	Perifer neuropati (inklusive sensorisk och motorisk neuropati)
Ögon	Vanliga	Dimsyn
		Synnedstättning
		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, bröstorg och medias tinum	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
	Mycket vanliga	Torr hud
		Klåda
		Hudutslag
		Erytem ^h

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Akneliknande dermatit
		Akinitisk keratos
		Nattlig svettning
		Hyperkeratos
		Alopeci
		Palmoplantar erythrodysestesi
		Hudlesion
		Hyperhidros
		Pannikulit
		Hudfissur
	Ingen känd frekvens	Ljuskänslighet
		Stevens-Johnsons syndrom
		Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Generaliserad exfoliativ dermatit
		Artralgi
		Myalgi
		Smärta i extremitet
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Muskelspasmer ⁱ
		Njursvikt
		Nefrit
		Trötthet
		Frossa
		Asteni

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Perifert ödem
		Feber
		Influensaliknande sjukdom
	Vanliga	Slemhinneinflammation
Ansiktsödem		
Undersökningar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas
		Förhöjt aspartataminotransferas
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet
		Förhöjt gamma-glutamyltransferas
		Ökat kreatinfosfokinas i blodet
^a Kutan skivepitelcancer (cuSCC): SCC, SCC i hud, SCC <i>in situ</i> (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 Varningar och försiktighet).

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet och Biverkningar 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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

Synnedställning

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Farmakokinetik). Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Trametinib ska användas med försiktighet till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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 understödande behandling med lämplig övervakning efter behov.

Farmakodynamik

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 $\leq$ 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 $\leq$ 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

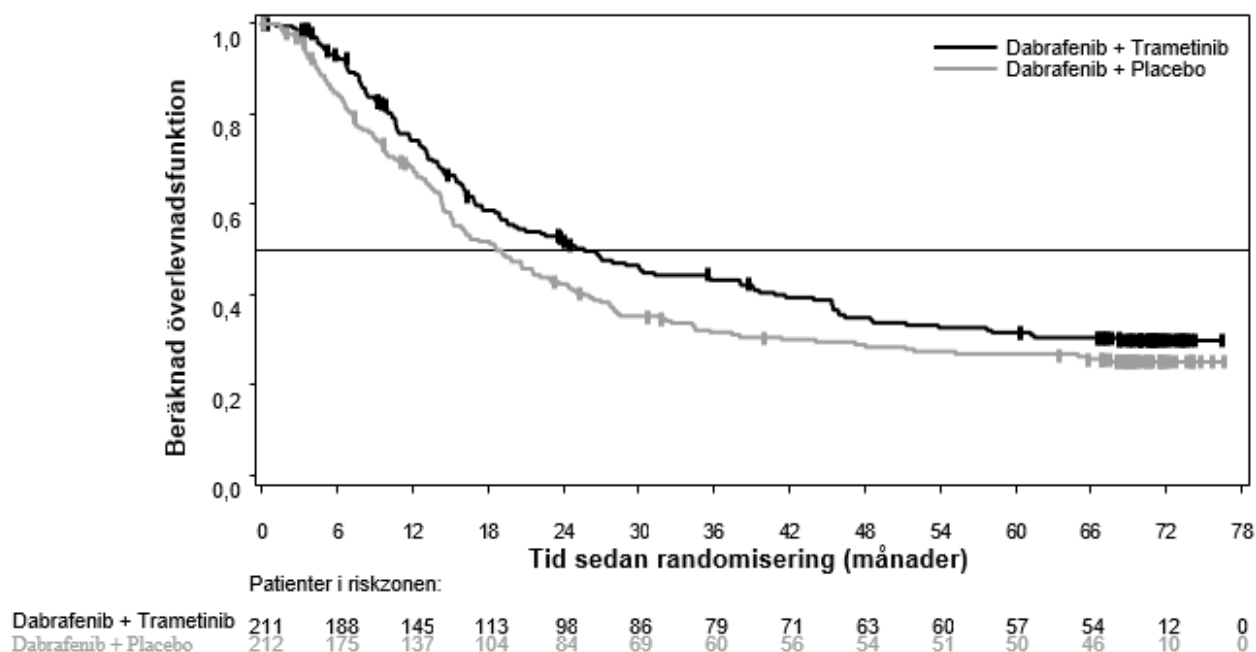
var median OS för kombinationsarmen ungefär 7 månader längre än för monoterapi med dabrafenib (25,8 månader jämfört med 18,7 månader), med en 5-årsöverlevnad på 32 % för kombinationen jämfört med 27 % för monoterapi med dabrafenib (tabell 6, figur 1). Kaplan-Meier OS-kurvan verkar stabiliseras från 3 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)
	0,71		0,80	

Riskkvot (95 % CI)	(0,55; 0,92)	(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 Effektförhållande 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)
Risikkvot (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 ($\geq 59\%$) 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 $\leq$ 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.

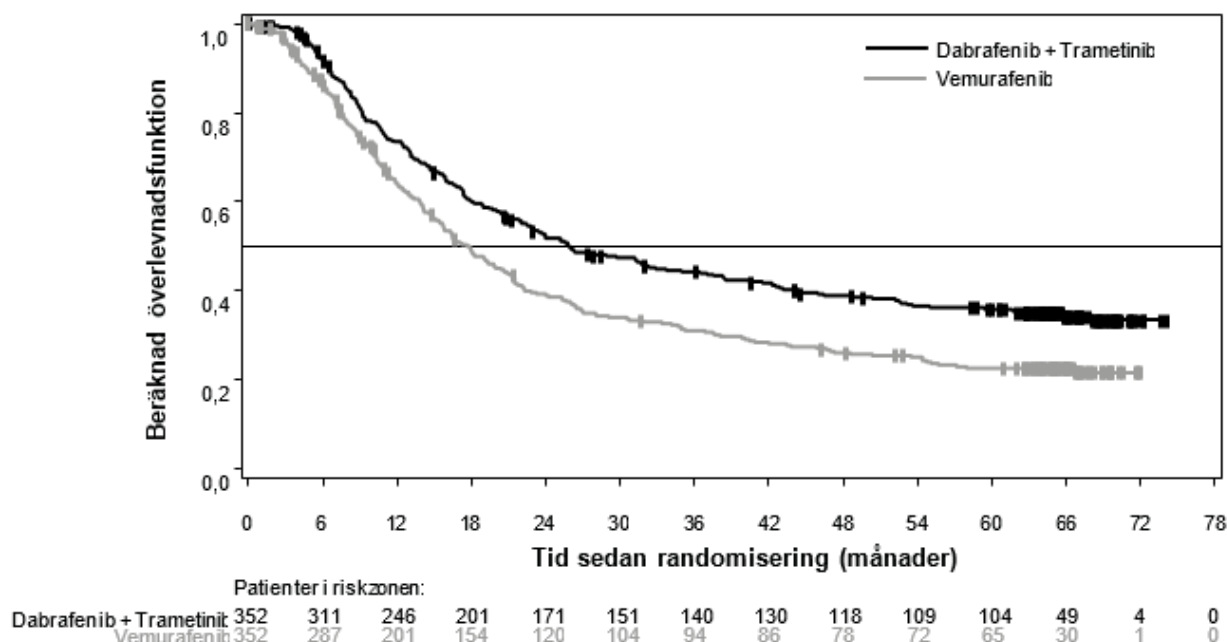
Median OS och beräknad 1-års-, 2-års-, 3-års-, 4-års- och 5-årsöverlevnad presenteras i tabell 8. Från en OS-analys vid 5 år var median OS för kombinationsarmen ungefär 8 månader längre än för monoterapi med vemurafenib (26,0 månader jämfört med 17,8 månader), med en 5-årsöverlevnad på 36 % för kombinationen 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				
Dög (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



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 Effektnätresultat 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 Varningar och försiktighet). 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 BRAFV600E-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser utan tidigare behandling lokaliserad till hjärnan och ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1.
- Kohort B: patienter med BRAFV600E-muterat melanom med asymtomatiska hjärnmetastaser med tidigare behandling lokaliserad till hjärnan och ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1.
- Kohort C: patienter med BRAFV600D/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 BRAFV600D/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. Effekresultaten 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				

- Trametinib som monoterapi

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/m² var 3:e vecka eller paklitaxel 175 mg/m² 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

effektmåttan 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).

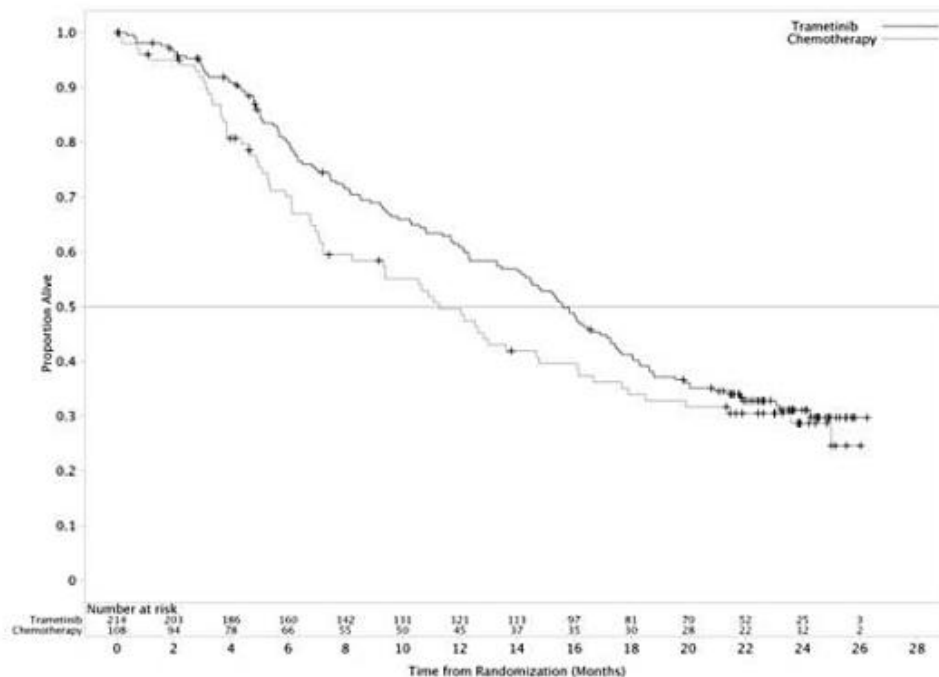
Ytterligare en analys av total överlevnad (OS) utfördes baserat på brytdatum för datainsamling den 20 maj 2013, se tabell 12. I oktober 2011 hade 47 % av försökspersonerna gått över till den andra behandlingen, medan 65 % av försökspersonerna hade gått över i maj 2013.

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)
		29 (27)	NR		NR

26 oktober 2011	Kemoterapi (n=108)			0,54 (0,32; 0,92)	
	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 effektmåten 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 %). Vid tidpunkten för den primära analysen, var medianvaraktigheten för uppföljning (tid från randomisering till sista kontakt eller död) 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 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); $p=1.53 \times 10^{-14}$). 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.

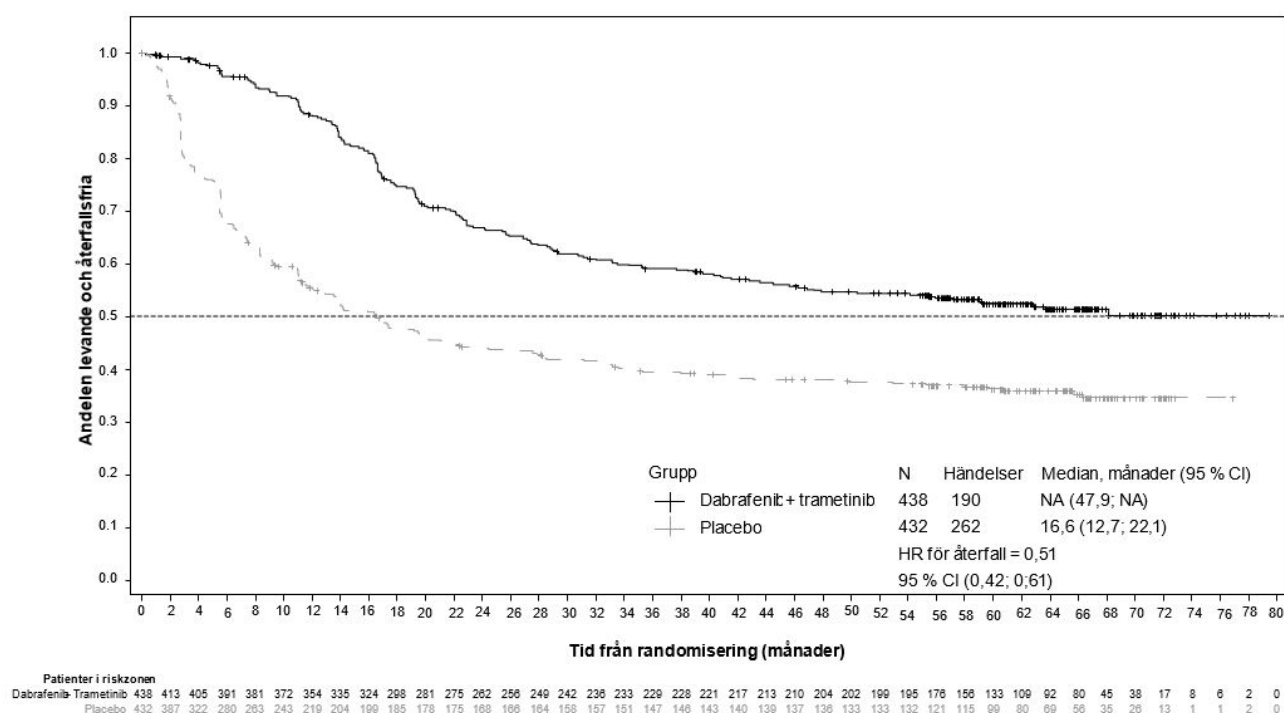
Tabell 13 Prövarbedömda RFS-resultat för studien BRF115532 (COMBI-AD primär analys)

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) (95 % CI)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
Hazard ratio ^[1] (95 % CI)	0,47 (0,39; 0,58)	
p-värde ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
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 logranktestet (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)



Baserat på 153 händelser (60 [14 %] i kombinationsarmen och 93 [22 %] i placeboarmen) som motsvarade en 26 % informationsfraktion av det totala målet på 597 OS-händelser var det uppskattade riskförhållandet för OS 0,57 (95 % CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Dessa resultat uppfyllde inte den fördefinierade gränsen för att uppfylla statistisk signifikans vid denna första

OS-interimsanalys (HR=0,50; p=0,000019). Överlevnadsestimat vid 1 och 2 år från randomisering var 97 % respektive 91 % i kombinationsarmen och 94 % respektive 83 % 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 IRC-bedömd	23 (63,9%) (46,2; 79,2) 23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1) 36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Median DoR Månader (95 % CI)	Prövarbedömd IRC-bedömd	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
Median PFS Månader (95 % CI)	Prövarbedömd IRC-bedömd	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Median OS 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 pyrexia (feber $\geq 38,5$ °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).

Pediatrik population

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

Farmakokinetik

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 Dosering och Interaktioner).

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 Dosering).

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 Biverkningar).

Etnisk tillhörighet

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

Pediatrik population

Inga studier har utförts för att undersöka trametinibs farmakokinetik hos pediatrika patienter.

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 Interaktioner).

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-enzymen 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 Interaktioner).

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.

Prekliniska uppgifter

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 råttor.

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 kännetecknen 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 kliniska exponeringar, 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, baserat på AUC.

I studier med upprepade 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 $\geq 0,062$ mg/kg/dag (omkring 0,8 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

Hos möss observerades lägre hjärtfrekvens, lägre hjärtvikt och försämrade vänsterkammarmfunktion, utan kardiell histopatologi, efter 3 veckor med trametinib $\geq 0,25$ 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 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 vad som används vid klinisk exponering (IC_{50} på 2,92 mikrogram/ml, ≥ 130 gånger den kliniska exponeringen 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.

Innehåll

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.

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)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Trametinib

Miljörisk: Användning av trametinib har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att trametinib är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Trametinib har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 0.14 \cdot 100 = 0.000019 \mu\text{g/L} = 0.019 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 0.140572148 kg trametinib (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008).

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum) (OECD 201):

NOEC 72 h (growth rate) = 0.04 mg/L (not toxic up to the limit of water solubility) (GlaxoSmithKline Report No 2011N119092_00)

Crustacean (Waterflea, Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days = 0.013 mg/L (OECD 211) (not toxic up to the limit of water solubility) (GlaxoSmithKline Report No 2012N139247_00)

Fish (Zebrafish, Danio rerio):

Chronic toxicity

NOEC 28 days (fish body length and dry weight) = 0.004 mg/L (OECD 210) (GlaxoSmithKline Report No 2012N134344_00)

PNEC = $4.0 \mu\text{g/L} / 10 = 0.4 \mu\text{g/L} = 400 \text{ ng/L}$

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used, if chronic toxicity values for 3 trophic levels are available.

NOEC from fish early life-stage toxicity (OECD 210) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.019 \text{ ng/L} / 400.0 \text{ ng/L} = 0.0000475$ i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of trametinib has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data available

Justification of chosen degradation phrase:

As no data on degradation is available for trametinib, the following classification is chosen: The potential for persistence of trametinib cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Kow = 4.04 (OECD 107) (GlaxoSmithKline Report No 2011N117817_00)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log Kow > 4$, trametinib has high potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Total dose recovery is low after a 10-day collection period (<50%) following administration of a single oral dose of radiolabeled trametinib as a solution, due to the long half-life. Drug-related

material was excreted predominantly in the feces ($\geq 81\%$ of recovered radioactivity) and to a small extent in urine ($\leq 19\%$). Less than 0.1% of the excreted dose was recovered as parent in urine. (Novartis Core Data Sheet, MEKINIST[®] (trametinib))

References

- ECHA 2008, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- GlaxoSmithKline Report No 2011N117817_00: GSK1120212B: Determination of partition coefficient (n-octanol:water). Final report: 20 May 2011.
- GlaxoSmithKline Report No 2011N119092_00: GSK1120212B: Algal growth inhibition test. Final report: 17 June 2011.
- GlaxoSmithKline Report No 2012N139247_00: GSK1120212B: Daphnia magna reproduction test. Final report: 08 May 2012.
- GlaxoSmithKline Report No 2012N134344_00: GSK1120212B: Fish early life stage toxicity test. Final report: 06 March 2012.
- Novartis Core Data Sheet for MEKINIST[®] (trametinib), Version 2.2, 06 August 2019

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad burk

3 år

Öppnad burk

30 dagar vid högst 30 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvara burken väl tillsluten

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett)

Mekinist 0,5 mg filmdragerade tabletter

Gula, modifierat ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 5,0 x 9,0 mm, med företagets logotyppräglad 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 logotyppräglad på den ena sidan och "LL" på den andra.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 0,5 mg Gula, modifierat ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 5,0 x 9,0 mm, med företagets logotyppräglad på den ena sidan och "TT" på den andra.

30 tablett(er) burk, 9667:62, F

Filmdragerad tablett 2 mg Rosa, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 7,6 mm, med företagets logotyppräglad på den ena sidan och "LL" på den andra.

7 tablett(er) burk, 9026:33, F

30 tablett(er) burk, 38525:73, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 0,5 mg

Filmdragerad tablett 2 mg