

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mekinist 0,5 mg filmovertukne tabletter
Mekinist 2 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Mekinist 0,5 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 0,5 mg trametinib.

Mekinist 2 mg filmovertukne tabletter

Hver filmovertukken tablet indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 2 mg trametinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukken tablet (tablet).

Mekinist 0,5 mg filmovertukne tabletter

Gule, bikonvekse, filmovertukne tabletter med modificeret oval form, ca. 5,0 x 9,0 mm, påtrykt virksomhedens logo på den ene side og "TT" på den anden side.

Mekinist 2 mg filmovertukne tabletter

Lyserøde, runde, bikonvekse, filmovertukne tabletter, ca. 7,6 mm, påtrykt virksomhedens logo på den ene side og "LL" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Melanom

Trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med en BRAF V600-mutation (se pkt. 4.4 og 5.1).

Trametinib-monoterapi har ikke påvist klinisk aktivitet hos patienter, som har haft sygdomsprogression under en tidligere behandling med en BRAF-hæmmer (se pkt. 5.1).

Adjuverende behandling af melanom

Trametinib i kombination med dabrafenib er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III melanom med en BRAF V600-mutation efter komplet resektion.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Trametinib i kombination med dabrafenib er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer med BRAF V600-mutation.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med trametinib skal indledes og kontrolleres af en læge med erfaring i administration af lægemidler mod cancer.

Inden patienten opstarter trametinib, skal BRAF V600-mutation i tumor være bekræftet ved anvendelse af en valideret test.

Dosering

Den anbefalede dosis af trametinib, enten som monoterapi eller i kombination med dabrafenib, er 2 mg en gang daglig. Den anbefalede dosis af dabrafenib, når det anvendes i kombination med trametinib, er 150 mg to gange dagligt.

Behandlingsvarighed

Det anbefales, at patienterne fortsætter behandlingen med trametinib, indtil de ikke længere har fordel heraf, eller indtil der udvikles uacceptabel toksicitet (se tabel 2). I den adjuverende melanombehandling skal patienterne behandles i 12 måneder, medmindre der opstår recidiv eller uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis en dosis af trametinib glemmes, må den kun tages, hvis der er mere end 12 timer til den næste planlagte dosis.

Hvis en dosis af dabrafenib glemmes, når det gives i kombination med trametinib, må dabrafenib-dosen kun tages, hvis der er mere end 6 timer til den næste planlagte dosis.

Dosisjustering

Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering af behandlingen eller seponering af behandlingen (se tabel 1 og 2).

Dosisjustering anbefales ikke ved bivirkninger som kutant pladecellekarcinom (cuSCC) eller nye primære melanomer (se produktresuméet for dabrafenib for yderligere oplysninger).

Tabel 1 Anbefalede dosisreduktioner

Dosisniveau	Trametinib-dosis Anvendt som monoterapi eller i kombination med dabrafenib	Dabrafenib-dosis* Kun ved anvendelse i kombination med trametinib
Startdosis	2 mg en gang daglig	150 mg to gange dagligt
1. dosisreduktion	1,5 mg en gang daglig	100 mg to gange dagligt
2. dosisreduktion	1 mg en gang daglig	75 mg to gange dagligt
3. dosisreduktion (kun i kombination)	1 mg en gang daglig	50 mg to gange dagligt
Justering af trametinib-dosis til en dosis lavere end 1 mg en gang dagligt anbefales ikke, hvad enten det anvendes som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Justering af dabrafenib-dosis til en dosis lavere end 50 mg to gange dagligt anbefales ikke, når det anvendes i kombination med trametinib.		
*Se produktresuméet for dabrafenib, Dosering og administration, vedrørende doseringsvejledning til dabrafenib-monoterapi.		

Tabel 2 Skema for dosisjustering baseret på graden af bivirkninger (eksklusive pyreksi)

Grad (CTCAE)*	Anbefalede justeringer af trametinib-dosis Anvendt som monoterapi eller i kombination med dabrafenib
Grad 1 eller grad 2 (tolerabel)	Fortsæt behandlingen og monitorér som klinisk indiceret.
Grad 2 (intolerabel) eller grad 3	Afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er af grad 0 til 1. Reducer med ét dosisniveau, når behandlingen genoptages.
Grad 4	Seponer permanent. Alternativt afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er af grad 0-1, og reducer med ét dosisniveau, når behandlingen genoptages.
*Intensiteten af kliniske bivirkninger gradinddelt i henhold til <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE).	

Når en persons bivirkninger er under effektiv kontrol, kan det overvejes at øge dosis igen ved at følge de samme doseringstrin som ved dosisreduktion. Dosis af trametinib bør ikke overstige 2 mg en gang daglig.

Pyreksi

Hvis patientens temperatur er $\geq 38^\circ\text{C}$, skal behandlingen afbrydes (trametinib, når det anvendes som monoterapi og både trametinib og dabrafenib, når det anvendes i kombination). Ved tilbagevenden af pyreksi, kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienter bør undersøges for tegn og symptomer på infektion og, om nødvendigt, behandles i henhold til lokale retningslinier (se pkt. 4.4). Trametinib, eller både trametinib og dabrafenib, når det anvendes i kombination, skal genoptages, hvis patienten er symptomfri i mindst 24 timer enten (1) på samme dosisniveau, eller (2) reduceret med ét dosisniveau, hvis pyreksi er vendt tilbage og/eller var forbundet med svære symptomer, herunder dehydrering, hypotension eller nyresvigt.

Hvis der opstår behandlingsrelateret toksicitet, når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib, skal dosis i begge behandlinger samtidigt reduceres, pauseres eller seponeres. Undtagelser, hvor det kun er nødvendigt at justere dosis for én af de to behandlinger, er angivet nedenfor for uveitis, RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter (primært relateret til dabrafenib), reduktion af venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF), retinal veneokklusion (RVO), løsnings af retinal pigmentepitel (RPED) og interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis (primært relateret til trametinib).

Undtagelser i forbindelse med dosisjustering (hvor kun dosis af én af de to behandlinger reduceres) for udvalgte bivirkninger

Uveitis

Det er ikke nødvendigt at dosisjustere ved uveitis, så længe effektiv lokalbehandling kan kontrollere den okulære inflammation. Hvis uveitis ikke responderer på lokal okulær behandling, skal dabrafenib pauseres indtil bedring af den okulære inflammation. Herefter genoptages dabrafenib, reduceret med ét dosisniveau. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.4).

RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter

Fordele og risici skal evalueres inden behandling med dabrafenib fortsættes hos patienter med en ikke-kutan malignitet, som har en RAS-mutation. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib.

Reduktion af venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion

Behandlingen med trametinib bør afbrydes hos patienter, der har et asymptomatisk absolut fald på > 10 % i LVEF sammenlignet med *baseline*, og ejektionsfraktionen ligger under den nedre normalgrænse (se pkt. 4.4). Dosisjustering af dabrafenib er ikke nødvendig, når trametinib tages i kombination med dabrafenib. Hvis LVEF normaliseres, kan behandlingen med trametinib genoptages, men dosis bør reduceres med ét dosisniveau med tæt monitorering (se pkt. 4.4).

Trametinib skal seponeres permanent hos patienter med venstre ventrikel dysfunktion grad 3 eller 4, eller klinisk signifikant reduktion af LVEF, der ikke normaliseres inden for 4 uger (se pkt. 4.4).

Retinal veneokklusion (RVO) og løsning af retinalt pigmentepitel (RPED)

Hvis patienter rapporterer nye synsforstyrrelser som fx nedsat centralsyn, tågesyn eller synstab på noget tidspunkt under behandlingen med trametinib, anbefales der en omgående oftalmologisk undersøgelse. Hvis patienter diagnosticeres med RVO, skal behandling med trametinib, hvad enten det gives som monoterapi eller i kombination med dabrafenib, seponeres permanent. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når trametinib tages i kombination med dabrafenib. Hvis RPED diagnosticeres, følges skemaet for justering af trametinib-dosis, der er vist i tabel 3 nedenfor (se pkt. 4.4).

Tabel 3 Anbefalede justeringer af trametinibdosis ved RPED

RPED af grad 1	Fortsæt behandlingen. Foretag vurdering af retina månedligt indtil remission. Hvis RPED forværres, følg da nedenstående anvisninger, og pauser behandlingen med trametinib i op til 3 uger.
RPED af grad 2-3	Pausér behandlingen med trametinib i op til 3 uger.
RPED af grad 2-3, der bedres til grad 0-1 inden for 3 uger	Genoptag behandlingen med trametinib med en lavere dosis (reduceret med 0,5 mg), eller seponer trametinib hos de patienter, der tager 1 mg trametinib dagligt.
RPED af grad 2-3, der ikke bedres til mindst grad 1 inden for 3 uger	Seponer trametinib permanent.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Behandlingen med trametinib skal afbrydes hos patienter med formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer fra lungerne eller parakliniske fund, herunder hoste, dyspnø, hypoksi, pleuraekssudat eller infiltrater, der afventer kliniske undersøgelser. Trametinib skal seponeres permanent hos patienter, der diagnosticeres med behandlingsrelateret ILD eller pneumonitis. I tilfælde af ILD eller pneumonitis er justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når trametinib tages i kombination med dabrafenib.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der foreligger ingen data om anvendelse af trametinib hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og derfor kan det ikke afgøres, om det eventuelt er nødvendigt at justere startdosis. Trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, når det administreres som monoterapi eller i kombination med dabrafenib.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Tilgængelig data fra et klinisk farmakologisk studie indikerer en begrænset påvirkning af moderat til svær nedsat leverfunktion på trametinib-eksponering (se pkt. 5.2). Trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, når det administreres som monoterapi eller i kombination med dabrafenib.

Ikke-kaukasiske patienter

Trametinibs sikkerhed og virkning hos ikke-kaukasiske patienter er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos patienter > 65 år. Det kan være nødvendigt at justere dosis hyppigere (se tabel 1 og 2 ovenfor) hos patienter > 65 år (se pkt. 4.8).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af trametinib tabletter hos børn og unge (< 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Studier med unge dyr har vist bivirkninger ved trametinib, som ikke blev observeret hos voksne dyr (se pkt. 5.3).

Administration

Trametinib skal tages oralt med et helt glas vand. Tabletterne må ikke tygges eller knuses og de skal tages uden mad, mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Det anbefales, at trametinib tages på omtrent samme tidspunkt hver dag. Når trametinib og dabrafenib tages i kombination, skal den daglige dosis af trametinib tages på samme tid hver dag sammen med enten morgendosis eller aftendosis af dabrafenib.

Hvis en patient kaster op efter at have taget trametinib, bør patienten ikke tage en ny dosis, men vente til den næste planlagte dosis.

Se produktresuméet for dabrafenib for yderligere oplysninger om administration, når det gives i kombination med trametinib.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når trametinib gives i kombination med dabrafenib, skal produktresuméet for dabrafenib kontrolleres, inden behandlingen påbegyndes. Se produktresuméet for dabrafenib for yderligere oplysninger om advarsler og forholdsregler i forbindelse med dabrafenib-behandlingen.

BRAF V600-analyse

Trametinibs virkning og sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter med melanom, der er testet negativt for BRAF V600-mutationen.

Trametinib-monoterapi sammenlignet med BRAF-hæmmere

Trametinib som monoterapi er ikke blevet sammenlignet med en BRAF-hæmmer i et klinisk studie hos patienter med inoperabelt eller metastatisk BRAF V600-mutationspositivt melanom. På basis af krydsstudie-sammenligninger synes data om samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse at vise, omtrent samme effekt af trametinib og BRAF-hæmmere. Dog var de samlede responsrater lavere hos patienter, der blev behandlet med trametinib, end de samlede responsrater, der blev rapporteret hos patienter, som blev behandlet med BRAF-hæmmere.

Trametinib i kombination med dabrafenib hos patienter med melanom, som har progredieret på en BRAF-hæmmer

Der foreligger begrænsede data for patienter, der tager kombinationen af trametinib og dabrafenib, som har progredieret på en tidligere behandling med en BRAF-hæmmer. Disse data viser, at effekten af kombinationen vil være lavere hos disse patienter (se pkt. 5.1). Andre behandlingsmuligheder skal derfor overvejes, inden patienter, der tidligere har været behandlet med en BRAF-hæmmer, behandles med kombinationen. Rækkefølgen af behandlinger efter progression på behandling med en BRAF-hæmmer er ikke fastlagt.

Nye maligniteter

Der kan opstå nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib.

Kutane maligniteter

Kutant planocellulært karcinom (cuSCC)

Der er rapporteret tilfælde af cuSCC (herunder keratoakantom) hos patienter, som blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib. CuSCC kan fjernes kirurgisk og kræver ikke ændring af behandlingen. Se produktresuméet for dabrafenib (pkt. 4.4).

Nyt primært melanom

Der er rapporteret nye primære melanomer hos patienter, som fik trametinib i kombination med dabrafenib. Nye primære melanomer kan fjernes kirurgisk og kræver ikke ændring af behandlingen. Se produktresuméet for dabrafenib (pkt. 4.4).

Ikke-kutane maligniteter

Baseret på virkningsmekanismen kan dabrafenib øge risikoen for ikke-kutane maligniteter, når der er RAS-mutationer til stede. Der henvises til produktresuméet for dabrafenib (pkt. 4.4), når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib. Det er ikke nødvendigt at justere trametinib-dosis ved RAS-mutationspositive maligniteter, når det tages i kombination med dabrafenib.

Blødning

Blødningshændelser, herunder større blødningshændelser og blødninger med dødelig udgang, er forekommet hos patienter, der tog trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Sandsynligheden for, at disse hændelser opstår hos patienter med lavt antal blodplader (< 75 000), er ikke fastlagt, da disse patienter blev ekskluderet fra kliniske studier. Risikoen for blødning kan være øget ved samtidig brug af trombocytfunctions hæmmende eller antikoagulerende behandling. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret.

Reduktion af LVEF/venstre ventrikel dysfunktion

Det er rapporteret, at trametinib har medført reduceret LVEF, når det anvendes som monoterapi eller i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). I kliniske studier var mediantiden til første indtrædelse af venstre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt eller reduktion af LVEF mellem 2 og 5 måneder.

Trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat funktion af venstre ventrikel. Patienter med venstre ventrikel dysfunktion, hjerteinsufficiens i *New York Heart Association*-klasse II, III, eller IV, akut koronart syndrom inden for de sidste 6 måneder, klinisk signifikante ukontrollerede arytmier og ukontrolleret hypertension var ekskluderet fra de kliniske studier. Sikkerheden ved anvendelse hos denne population kendes derfor ikke. LVEF skal måles hos alle patienter før opstart af behandling med trametinib, én måned efter opstart af behandlingen og herefter med ca. 3 måneders mellemrum i behandlingsperioden (se pkt. 4.2 vedrørende dosisjustering).

Der har været lejlighedsvis rapporter om akut, alvorlig dysfunktion af venstre ventrikel på grund af myokarditis hos patienter, der fik trametinib i kombination med dabrafenib. Der blev observeret fuld bedring ved seponering af behandlingen. Lægen bør være opmærksom på risikoen for myokarditis hos patienter, der udvikler nye eller forværrede kardielle tegn eller symptomer.

Pyreksi

Der er rapporteret feber i forbindelse med kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Forekomsten og sværhedsgraden af pyreksi øges ved kombinationsterapi (se produktresuméet for dabrafenib pkt. 4.4). Hos patienter, som får trametinib i kombination med dabrafenib, kan pyreksi være ledsaget af svære kulderystelser, dehydrering og hypotension, som i nogle tilfælde kan medføre akut nyresvigt.

Behandlingen (trametinib, når det anvendes som monoterapi og både trametinib og dabrafenib, når det anvendes i kombination) bør afbrydes, hvis patientens temperatur er $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (se pkt. 5.1). Ved tilbagevenden af pyreksi, kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienter bør vurderes for tegn og symptomer på infektion. Når feberen er ophørt, kan behandlingen genoptages. Hvis feberen er forbundet med andre svære tegn eller symptomer, bør behandlingen genoptages med en reduceret dosis og efter klinisk behov, når feberen er ophørt (se pkt. 4.2).

Hypertension

Der er rapporteret forhøjelse af blodtrykket i forbindelse med trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib hos patienter med eller uden eksisterende hypertension (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal måles ved *baseline* og monitoreres under behandlingen. Ved hypertension igangsættes standardbehandling.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

I et fase III-studie udviklede 2,4 % (5/211) af de patienter, der fik trametinib-monoterapi, ILD eller pneumonitis. Alle fem patienters tilstand krævede hospitalsindlæggelse. Mediantiden til første forekomst af ILD eller pneumonitis var 160 dage (interval: 60 til 172 dage). I MEK115306 og MEK116513 udviklede henholdsvis < 1 % (2/209) og 1 % (4/350) af de patienter, der fik trametinib i kombination med dabrafenib, pneumonitis eller ILD (se pkt. 4.8).

Behandlingen med trametinib skal pauséres hos patienter med formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer fra lungerne og parakliniske fund, herunder hoste, dyspnø, hypoksi, pleuraekssudat eller infiltrater, der afventer kliniske undersøgelser. Trametinib skal permanent seponeres hos patienter, der diagnosticeres med behandlingsrelateret ILD eller pneumonitis (se pkt. 4.2). Hvis trametinib anvendes i kombination med dabrafenib, kan behandling med dabrafenib fortsættes ved samme dosis.

Nedsat syn

Tilstande forbundet med synsforstyrrelser, herunder RPED og RVO, kan forekomme ved behandling med trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib. I de kliniske studier med trametinib er der set symptomer som fx tågesyn, nedsat skarpsyn og andre synsfænomener (se pkt. 4.8). I kliniske

studier er der også rapporteret uveitis og iridocyklitis hos patienter, der fik trametinib i kombination med dabrafenib.

Trametinib anbefales ikke hos patienter med tidligere RVO. Trametinibs sikkerhed hos personer med disponerende faktorer for RVO, herunder ukontrolleret glaukom eller okulær hypertension, ukontrolleret hypertension, ukontrolleret diabetes mellitus eller hyperviskositets- eller hyperkoagulerbaritetssyndromer i anamnesen, er ikke klarlagt.

Hvis patienter rapporterer nye synsforstyrrelser som fx nedsat centralsyn, tågesyn eller synstab på noget tidspunkt under behandling med trametinib, anbefales der en omgående oftalmologisk undersøgelse. Hvis RPED diagnosticeres, skal vejledningerne for dosisændring i tabel 3 følges (se pkt. 4.2). Der henvises til produktresuméet for dabrafenib pkt. 4.4, hvis uveitis diagnosticeres. Trametinib bør seponeres permanent hos patienter, der diagnosticeres med RVO. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved diagnose af RVO og RPED. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib ved diagnosen uveitis.

Udslæt

Der er observeret udslæt hos ca. 60 % af patienterne i studier med trametinib-monoterapi og hos ca. 24 % af patienterne når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Størstedelen af disse tilfælde var af grad 1 eller 2 og krævede ikke pausering eller dosisreduktion.

Rabdomyolyse

Der er rapporteret rabdomyolyse hos patienter, der tager trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). I nogle tilfælde var patienterne i stand til at fortsætte med trametinib. I mere alvorlige tilfælde var indlæggelse, midlertidig afbrydelse eller permanent seponering af trametinib eller kombinationen trametinib plus dabrafenib nødvendig. Tegn eller symptomer på rabdomyolyse skal medføre passende klinisk evaluering og behandling som indiceret.

Nyresvigt

Der er observeret nyresvigt hos patienter, som blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib i kliniske forsøg. Se produktresuméet for dabrafenib (pkt. 4.4).

Pancreatitis

Der er rapporteret pancreatitis hos patienter, som blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib i kliniske forsøg. Se produktresuméet for dabrafenib (pkt. 4.4).

Leverpåvirkning

Der er rapporteret leverpåvirkning i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter, der behandles med trametinib-monoterapi eller i kombination med dabrafenib, får målt leverfunktionen hver 4. uge i 6 måneder efter opstart af behandling med trametinib. Leverfunktionen bør herefter monitoreres som klinisk indiceret.

Nedsat leverfunktion

Da trametinib primært elimineres via metabolisering og biliær udskillelse, bør trametinib administreres med forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Dyb venetrombose (DVT)/lungeemboli

Lungeemboli og dyb venetrombose kan opstå, når trametinib anvendes som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Patienterne skal oplyses om straks at søge læge, hvis de udvikler

symptomer på lungeemboli eller dyb venetrombose såsom åndenød, brystsmerter eller hævede arme eller ben. Trametinib og dabrafenib skal seponeres permanent ved livstruende lungeemboli.

Svære kutane bivirkninger

Under dabrafenib/trametinib kombinationsbehandling er der blevet rapporteret tilfælde af svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), der kan være livstruende eller dødelige. Patienter skal rådgives om tegn og symptomer før behandling initieres og monitoreres tæt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på SCAR, skal dabrafenib og trametinib seponeres.

Gastrointestinale lidelser

Colitis og gastrointestinal perforation, inklusive med fatalt udfald, har været rapporteret hos patienter, der tog trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Behandling med trametinib monoterapi eller i kombination med dabrafenib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med risikofaktorer for gastrointestinal perforation, inklusive diverticulitis i anamnesen, metastaser til mave-tarm-kanalen og samtidig brug af lægemidler med en kendt risiko for gastrointestinal perforation.

Sarkoidose

Der er rapporteret om tilfælde af sarkoidose hos patienter, der er blevet behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib, med påvirkning af primært hud, lunger, øjne og lymfeknuder. I de fleste tilfælde fortsatte man behandlingen med trametinib og dabrafenib. Hvis en patient diagnosticeres med sarkoidose, bør relevant behandling overvejes. Det er vigtigt ikke at fejlfortolke sarkoidose som sygdomsprogression.

Hæmfagocytisk lymfohistiocytose

Efter markedsføring er hæmfagocytisk lymfohistiocytose (HLH) blevet observeret hos patienter behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib. Der bør udvises forsigtighed, når trametinib administreres i kombination med dabrafenib. Hvis hæmfagocytisk lymfohistiocytose bekræftes, bør administration af trametinib og dabrafenib seponeres, og behandling for hæmfagocytisk lymfohistiocytose iværksættes.

Tumorlyse syndrom (TLS)

Forekomsten af TLS, som kan være dødelig, er blevet forbundet med anvendelse af trametinib i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.8). Risikofaktorer for TLS omfatter stor tumorbyrde, allerede eksisterende kronisk nyreinsufficiens, oliguri, dehydrering, hypotension og sur urin. Patienter med risikofaktorer for TLS bør overvåges nøje, og profylaktisk hydrering bør overvejes. TLS skal behandles omgående som klinisk indiceret.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers effekt på trametinib

Da trametinib primært metaboliseres via deacetylering medieret af hydrolytiske enzymer (fx carboxylestaser), er det ikke sandsynligt, at trametinibs farmakokinetik påvirkes af andre stoffer gennem metaboliske interaktioner (se pkt. 5.2). Interaktioner mellem lægemidler via disse hydrolytiske enzymer kan ikke udelukkes og kan have indflydelse på eksponeringen af trametinib.

Trametinib er et *in vitro*-substrat for effluxtransportøren P-gp. Da det ikke kan udelukkes, at stærk hæmning af hepatisk P-gp kan resultere i øgede trametinibniveauer, anbefales det at udvise forsigtighed, når trametinib administreres sammen med lægemidler, der er potente P-gp-hæmmere (fx verapamil, ciclosporin, ritonavir, kinidin, itraconazol).

Trametinibs effekt på andre lægemidler

På basis af *in vitro*- og *in vivo*-data er det ikke sandsynligt, at trametinib påvirker andre lægemidlers farmakokinetik signifikant via interaktion med CYP-enzymers eller transportører (se pkt. 5.2). Trametinib kan resultere i forbigående hæmning af BCRP-substrater (fx pitavastatin) i tarmen, hvilket kan minimeres ved at forskyde doseringen af disse stoffer (med 2 timers interval) og doseringen af trametinib.

Baseret på kliniske data, forventes hormonelle præventionsmidler ikke at tabe effekt, når de administreres sammen med trametinib monoterapi (se pkt. 5.2).

Kombination med dabrafenib

Når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib, se pkt. 4.4 og 4.5 i produktresuméet for dabrafenib vedrørende interaktioner.

Indvirkning af føde på trametinib

Patienterne skal tage trametinib (som monoterapi eller i kombination med dabrafenib) mindst 1 time før eller mindst 2 timer efter et måltid på grund af fødens indvirkning på absorptionen af trametinib (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal informeres om at anvende sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen med trametinib og i 16 uger efter seponering af trametinib.

Anvendelse sammen med dabrafenib kan nedsætte effekten af hormonelle præventionsmidler, hvorfor der skal benyttes en alternativ præventionsmetode såsom en barrieremetode, når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib. Se produktresuméet for dabrafenib for yderligere oplysninger.

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier af anvendelse af trametinib hos gravide kvinder. Der er i dyrestudier påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Trametinib må ikke administreres til gravide kvinder. Hvis trametinib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid under behandlingen med trametinib, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, om trametinib udskilles i human mælk. Da mange lægemidler udskilles i human mælk, kan en påvirkning af det ammede spædbarn ikke udelukkes. Trametinib må ikke administreres til ammende mødre. Det skal besluttes, om amning skal ophøre, eller behandling med trametinib seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om anvendelse af trametinib hos mennesker som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Der er ikke udført fertilitetsstudier hos dyr, men der er set skadelige virkninger på hundyrns reproduktionsorganer (se pkt. 5.3). Trametinib kan muligvis nedsætte fertiliteten hos mennesker.

Mænd, der tager trametinib i kombination med dabrafenib

Der er set påvirkning af spermatogenesis hos dyr, der fik dabrafenib. Mandlige patienter, der tager trametinib i kombination med dabrafenib, skal informeres om den potentielle risiko for forringet spermatogenese, som kan være irreversibel. Se produktresuméet for dabrafenib for yderligere oplysninger.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Trametinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og bivirkningsprofilen i vurderingen af patientens evne til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder. Patienterne bør gøres opmærksom på, at de mulige bivirkninger med træthed, svimmelhed og øjenproblemer kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden ved trametinib-monoterapi er blevet undersøgt hos den integrerede sikkerhedspopulation på 329 patienter med BRAF V600-muteret, inoperabelt eller metastatisk melanom, der blev behandlet med 2 mg trametinib en gang daglig i studierne MEK114267, MEK113583 og MEK111054. Af disse patienter blev 211 behandlet med trametinib på grund af BRAF V600-mutationspositivt melanom i det randomiserede, åbne fase III-studie MEK114267 (METRIC) (se pkt. 5.1). De hyppigste bivirkninger (incidens ≥ 20 %) ved trametinib var udslæt, diarré, træthed, perifert ødem, kvalme og akneform dermatitis.

Sikkerheden af trametinib i kombination med dabrafenib er blevet evalueret i den integrerede sikkerhedspopulation på 1 076 patienter med BRAF V600-muteret, inoperabelt eller metastatisk melanom, stadie III BRAF V600-muteret melanom efter komplet resektion (adjuverende behandling) og fremskreden NSCLC, der blev behandlet med 2 mg trametinib en gang dagligt og dabrafenib 150 mg to gange dagligt. 559 af disse patienter blev behandlet med kombinationen for BRAF V600-muteret melanom i to randomiserede fase III-studier, MEK115306 (COMBI-d) og MEK116513 (COMBI-v), 435 blev behandlet med kombinationen i den adjuverende behandling af stadie III BRAF V600-muteret melanom efter komplet resektion i et randomiseret fase III-studie BRF115532 (COMBI-AD) og 82 blev behandlet med kombinationen for BRAF V600-muteret NSCLC i et ikke-randomiseret fase II-studie med flere kohorter BRF113928 (se pkt. 5.1).

De hyppigste bivirkninger (incidens ≥ 20 %) ved trametinib i kombination med dabrafenib var pyreksi, træthed, kvalme, kulderystelser, hovedpine, diarré, opkastning, artralgi og udslæt.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger forbundet med trametinib fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er opstillet i tabelform nedenfor for trametinib- monoterapi (tabel 4) og trametinib i kombination med dabrafenib (tabel 5).

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse i henhold til MedDRA.

Der er benyttet følgende konvention til klassificering af hyppigheden:

Meget almindelig $\geq 1/10$

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

Ikke almindelig $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$

Sjælden $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$

Meget sjælden $< 1/10\ 000$

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Kategoriene er blevet tildelt på basis af absolutte hyppigheder i henhold til data fra de kliniske studier. Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 4 Bivirkninger med trametinib-monoterapi

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Folliculitis
		Paronykie
		Cellulitis
		Pustuløst udslæt
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed ^a
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Dehydrering
Nervesystemet	Almindelig	Perifer neuropati (herunder sensorisk og motorisk neuropati)
Øjne	Almindelig	Sløret syn
		Periorbitalt ødem
		Nedsat syn
	Ikke almindelig	Korioretinopati
		Papilødem
		Nethindeløsning
		Retinal veneokklusion
Hjerte	Almindelig	Venstre ventrikel dysfunktion
		Reduceret ejektionsfraktion
		Bradykardi
	Ikke almindelig	Hjertesvigt
	Ikke kendt	Atrioventrikulært blok ^b
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension
	Almindelig	Blødning ^c
		Lymfeødem
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste
	Almindelig	Dyspnø
		Pneumonitis
		Interstitiel lungesygdom

Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré
		Kvalme
		Opkastning
		Obstipation
		Abdominalsmerter
		Mundtørhed
Hud og subkutane væv	Almindelig	Stomatitis
		Gastrointestinal perforation
		Colitis
		Udslæt
	Meget almindelig	Akneiform dermatitis
		Tør hud
		Pruritus
		Alopeci
		Erytem
		Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Fissurer i huden
		Sprukken hud
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Rabdomyolyse
		Træthed
		Perifert ødem
	Almindelig	Pyreksi
		Ansigtsoedem
		Slimhindeinflammation
Undersøgelser	Meget almindelig	Asteni
		Forhøjet niveau af aspartataminotransferase (ASAT)
	Almindelig	Forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT)
		Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet
		Forhøjet niveau af kreatinkinase

^aKan optræde med symptomer som fx feber, udslæt, forhøjede leveraminotransferaser og synsforstyrrelser.

^bInklusive komplet atrioventrikulært blok.

^cOmfatter, men er ikke begrænset til: næseblod, frisk blødning fra rectum i forbindelse med defækation, gingival blødning, hæmaturi samt rektal, hæmorrhoidal, gastrisk, vaginal, konjunktival og intrakraniell blødning og blødning efter procedure.

Tabel 5 Bivirkninger med trametinib i kombination med dabrafenib

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Forkølelse
	Almindelig	Urinvejsinfektion
		Cellulitis
		Folliculitis
		Paronykie
		Pustuløst udslæt
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Kutant planocellulært karcinom ^a
		Papillom ^b
		Seborroisk keratose
	Ikke almindelig	Nyt primært melanom ^c
Blod og lymfesystem	Almindelig	Akrokordon (<i>skin tags</i>)
		Neutropeni
		Anæmi
		Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Leukopeni
		Overfølsomhed ^d
	Sjælden	Sarkoidose
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Hæmfagocytisk lymfohistiocytose
	Meget almindelig	Nedsat appetit
		Dehydrering
		Hyponatriæmi
		Hypofosfatæmi
		Hyperglykæmi
Nervesystemet	Ikke kendt	Tumorlyse syndrom
	Meget almindelig	Hovedpine
		Svimmelhed
		Perifer neuropati (herunder sensorisk og motorisk neuropati)
Øjne	Almindelig	Sløret syn
		Nedsat syn
		Uveitis
	Ikke almindelig	Koriorretinopati
		Nethindeløsning
		Periorbitalt ødem
Hjerte	Almindelig	Reduceret ejektionsfraktion
	Ikke almindelig	Atrioventrikulært blok ^e
		Bradykardi
	Ikke kendt	Myokarditis
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypertension
		Blødning ^f
	Almindelig	Hypotension
		Lymfødem
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste
	Almindelig	Dyspnø
	Ikke almindelig	Pneumonitis

Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter ^g
		Obstipation
		Diarré
		Kvalme
		Opkastning
	Almindelig	Mundtørhed
	Ikke almindelig	Stomatitis
		Pankreatit
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Colitis
		Gastrointestinal perforation
		Tør hud
		Pruritus
	Almindelig	Udslæt
		Erytem ^h
		Akneiform dermatitis
		Aktinisk keratose
		Nattesved
		Hyperkeratose
		Alopeçi
		Palmoplantar erytrodysestesi-syndrom
		Hudlæsion
		Hyperhidrose
		Panniculitis
		Hudfissurer
		Lysfølsomhed
	Ikke almindelig	Akut febril neutrofil dermatose
	Ikke kendt	Stevens-Johnsons syndrom
		Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer
		Generaliseret eksfoliativ dermatitis
		Tatoveringsassocierede hudreaktioner
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi
		Myalgi
		Ekstremitetssmerter
		Muskelspasmer ⁱ
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt
		Nefritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed
		Kulderystelser
		Asteni
		Perifert ødem
		Pyreksi
		Influenzalignende symptomer
	Almindelig	Slimhindeinflammation
		Ansigtødem

Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase
		Forhøjet aspartataminotransferase
	Almindelig	Forhøjet basisk fosfatase i blodet
		Forhøjet gamma-glutamyltransferase
		Forhøjet kreatinkinase i blodet
Sikkerhedsprofilen fra MEK116513 ligner generelt den for MEK115306 med følgende undtagelser: 1) Følgende bivirkninger har en højere hyppighedskategori sammenlignet med MEK115306: muskelspasmer (meget almindelig); nyresvigt og lymfeødem (almindelig); akut nyresvigt (ikke almindelig); 2) Følgende bivirkninger er forekommet i MEK116513, men ikke i MEK115306: hjertesvigt, venstre ventrikel dysfunktion, interstitiel lungesygdom (ikke almindelig); 3) Følgende bivirkning er forekommet i MEK116513 og BRF115532, men ikke i MEK115306 og BRF113928: rhabdomyolyse (ikke almindelig). ^a Kutant pladecellegarcinom (cuSCC): pladecellegarcinom, pladecellegarcinom på huden, pladecellegarcinom <i>in situ</i> (Bowens sygdom) og keratoakantom ^b Papillom, hudpapillom ^c Malignt melanom, metastatisk malignt melanom og melanom med overfladisk spredning stadie III ^d Inkluderer overfølsomhed over for lægemidlerne ^e Inklusive komplet atrioventrikulært blok ^f Blødning fra forskellige steder, herunder interkraniel blødning og blødning med dødelig udgang ^g Øvre og nedre abdominalsmerter ^h Erytem, generaliseret erytem ⁱ Muskelspasmer, muskuloskeletal stivhed		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nye maligniteter

Der kan forekomme nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, når trametinib anvendes i kombination med dabrafenib. Se produktresuméet for dabrafenib.

Blødninger

Der forekom blødningshændelser, herunder større blødningshændelser og blødninger med dødelig udgang, hos patienter, der tog trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib. Størstedelen af blødningerne var lette. Intrakranielle blødninger med dødelig udgang forekom hos <1 % (8/1 076) af patienterne i den integrerede sikkerhedspopulation med trametinib i kombination med dabrafenib. Mediantiden til indtræden af første blødningshændelse ved kombinationsbehandling med trametinib og dabrafenib var 94 dage i fase III-studiet af melanom og 75 dage i NSCLC-studiet hos patienter, der tidligere havde fået anti-cancerbehandling.

Risikoen for blødninger kan være øget ved samtidig brug af trombocytfunctions hæmmende eller antikoagulerende behandling. Hvis der opstår blødning, skal patienterne behandles som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Reduktion af LVEF/venstre ventrikel dysfunktion

Det er rapporteret, at trametinib har reduceret LVEF, når det anvendes som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. I kliniske studier var mediantiden til første forekomst af venstre ventrikel dysfunktion, hjertesvigt eller reduktion af LVEF mellem 2 og 5 måneder. I den integrerede sikkerhedspopulation med trametinib i kombination med dabrafenib er der rapporteret reduceret LVEF hos 6 % af patienterne (65/1 076). De fleste tilfælde var asymptomatiske og reversible. Patienter med LVEF under den nedre grænse af normalområdet i henhold til retningslinjerne blev ikke inkluderet i de kliniske studier med trametinib. Trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande, der kan nedsætte funktionen af venstre ventrikel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pyreksi

Der er rapporteret pyreksi i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib, og forekomsten og graden af pyreksi øges med kombinationsbehandlingen. Se pkt. 4.4 og 4.8 i produktresuméet for dabrafenib.

Leverpåvirkning

Der er rapporteret leverpåvirkninger i kliniske studier med trametinib som monoterapi og i kombination med dabrafenib. Af leverpåvirkningerne var forhøjet ALAT og ASAT de hyppigst forekommende, og størstedelen var enten af grad 1 eller 2. Ved trametinib-monoterapi opstod mere end 90 % af disse leverpåvirkninger inden for de første 6 behandlingsmåneder. Leverpåvirkning blev registreret i kliniske studier med monitorering hver 4. uge. Det anbefales, at leverfunktionen monitoreres hver 4. uge i 6 måneder hos patienter, der behandles med trametinib alene eller i kombination med dabrafenib. Monitorering af leverfunktionen kan herefter fortsættes som klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Hypertension

Der er set blodtryksforhøjelse i forbindelse med trametinib, som monoterapi og i kombination med dabrafenib, hos patienter med eller uden allerede eksisterende hypertension. Blodtrykket skal måles ved *baseline* og monitoreres løbende under behandlingen. Ved hypertension igangsættes standardbehandling (se pkt. 4.4).

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Patienter, som behandles med trametinib alene eller i kombination med dabrafenib, kan udvikle ILD eller pneumonitis. Behandlingen med trametinib skal afbrydes hos patienter med formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer fra lungeme og parakliniske fund, herunder hoste, dyspnø, hypoksi, pleuraekssudat eller infiltrater, der afventer kliniske undersøgelser. Trametinib skal seponeres permanent hos patienter, der diagnosticeres med behandlingsrelateret ILD eller pneumonitis (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat syn

Tilstande forbundet med synsforstyrrelser, herunder RPED og RVO, er set under behandling med trametinib. I de kliniske studier med trametinib er der rapporteret symptomer som fx tågesyn, nedsat skarpsyn og andre synsforstyrrelser (se pkt. 4.2 og 4.4).

Udslæt

Der er observeret udslæt hos ca. 60 % af patienterne, når trametinib gives som monoterapi, og hos ca. 24 % af patienterne i den integrerede sikkerhedspopulation i kombinationsstudierne med trametinib og dabrafenib. Størstedelen af disse tilfælde var af grad 1 eller 2 og krævede ingen behandlingspauser eller dosisreduktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Rabdomyolyse

Der er set rabdomyolyse hos patienter, der har fået trametinib som monoterapi eller i kombination med dabrafenib. Ved tegn eller symptomer på rabdomyolyse bør der foretages en klinisk vurdering og passende behandling opstartes (se pkt. 4.4).

Pancreatitis

Der er rapporteret pancreatitis ved dabrafenib i kombination med trametinib. Se produktresuméet for dabrafenib.

Nyresvigt

Der er rapporteret nyresvigt ved dabrafenib i kombination med trametinib. Se produktresuméet for dabrafenib.

Særlige populationer

Ældre

I fase III-studiet med trametinib hos patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom (n = 211) var 49 patienter (23 %) ≥ 65 år, og 9 patienter (4 %) var ≥ 75 år. Andelen af personer, der oplevede bivirkninger og alvorlige bivirkninger, var af samme størrelsesorden i gruppen på < 65 år og i gruppen på ≥ 65 år. Patienter ≥ 65 år oplevede i højere grad bivirkninger, der førte til permanent seponering af lægemiddel, dosisreduktion eller pausering af behandling, end patienter < 65 år.

I den integrerede sikkerhedspopulation med trametinib i kombination med dabrafenib (n = 1 076) var 265 patienter (25 %) ≥ 65 år, og 62 patienter (6 %) var ≥ 75 år. Andelen af patienter, der oplevede bivirkninger, var den samme i gruppen < 65 år og i gruppen ≥ 65 år i alle studier. Patienter ≥ 65 år oplevede i højere grad alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til permanent seponering af lægemiddel, dosisreduktion eller midlertidig behandlingsafbrydelse, end patienter < 65 år.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at nedsætte dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Trametinib skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at nedsætte dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Trametinib skal anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Trametinib i kombination med dabrafenib hos patienter med hjernemetastaser

Sikkerheden og effekten af kombinationen trametinib og dabrafenib er blevet evalueret i et åbent, multikohorte fase II-studie hos patienter med BRAF V600-mutationspositivt melanom med hjernemetastaser. Den observerede sikkerhedsprofil hos disse patienter er tilsyneladende konsistent med den integrerede sikkerhedsprofil for kombinationen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

I de kliniske studier med trametinib-monoterapi blev der rapporteret ét tilfælde af utilsigtet overdosering; en enkeltdosis på 4 mg. Der blev ikke rapporteret nogen bivirkninger efter dette tilfælde af overdosering med trametinib. I kliniske studier med en kombination af trametinib og dabrafenib rapporterede 11 patienter trametinib-overdosering (4 mg). Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige bivirkninger. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, mitogenaktiveret proteinkinase (MEK)-hæmmer, ATC-kode: L01EE01

Virkningsmekanisme

Trametinib er en reversibel, høj-selektiv, allosterisk hæmmer af aktivering og kinaseaktivitet af mitogenaktiveret ekstracellulært signal-reguleret kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i den ekstracellulære signal-regulerede kinase (ERK)-vej. Ved melanom og andre cancerformer er denne vej ofte aktiveret af muterede former af BRAF, hvilket aktiverer MEK. Trametinib hæmmer BRAFs aktivering af MEK og hæmmer MEK's kinaseaktivitet. Trametinib hæmmer vækst af BRAF V600-muterede melanomcellelinjer og har påvist antitumoreffekt i dyremodeller med BRAF V600-mutationspositivt melanom.

Kombination med dabrafenib

Dabrafenib er en hæmmer af RAF-kinaser. Onkogene mutationer i BRAF fører til konstitutiv aktivering af RAS/RAF/MEK/ERK-signalvejen. Trametinib og dabrafenib hæmmer således to kinaser i denne signalvej, MEK og RAF, og derfor medfører kombinationen samtidig hæmning af signalvejen. Kombinationen af trametinib og dabrafenib har vist anti-tumoraktivitet i BRAF V600-mutationspositive melanomcellelinjer *in vitro* og forsinket udvikling af resistens *in vivo* i xenografts med BRAF V600-mutationspositive melanomer.

Bestemmelse af BRAF-mutationsstatus

Før behandling med trametinib eller kombinationen med dabrafenib startes, skal patienterne have konstateret en BRAF V600-mutation i tumor ved hjælp af en valideret test.

I kliniske studier blev der udført en central test for BRAF V600-mutation ved brug af en BRAF-mutationsanalyse på den nyeste tumorprøve. Væv fra den primære tumor eller tumorbivæv fra en metastase blev testet med en valideret polymerasekædereaktion (PCR)-analyse udviklet af Response Genetics Inc. Analysen var specifikt designet til at kunne skelne mellem V600E- og V600K-mutationerne. Kun patienter med tumorer med BRAF V600E- eller V600K-mutationer var egnede til at deltage i studierne.

Dernæst blev alle prøver fra patienterne testet igen ved brug af den CE-mærkede validerede bioMerieux (bMx) THxID BRAF-analyse. bMx THxID BRAF-analysen er en allelspecifik PCR-analyse udført på DNA ekstraheret fra FFPE tumorbivæv. Analysen var designet til at identificere BRAF V600E- og V600K-mutationerne med høj sensitivitet (ned til 5 % V600E- og V600K-sekvens i en baggrund af vildtypesekvens ved brug af DNA ekstraheret fra FFPE-væv). Ikke-kliniske og kliniske forsøg med retrospektive bidirektionelle Sanger-sekvensanalyser har vist, at testen også identificerer den ikke så almindelige BRAF V600D-mutation og V600E/K601E-mutation med lavere sensitivitet. Af prøverne fra de ikke-kliniske og kliniske forsøg (n = 876), der var mutationspositive i henhold til THxID BRAF-analysen og efterfølgende blev sekventeret ved brug af referencemetoden, var specificiteten af analysen 94 %.

Farmakodynamisk virkning

Trametinib hæmmede niveauet af fosforyleret ERK i BRAF-muterede melanomtumorcellelinjer og melanomxenograftmodeller.

Hos patienter med BRAF- og NRAS-mutationspositivt melanom resulterede administration af trametinib i dosisafhængige ændringer i niveauerne af tumorbiomarkører, herunder hæmning af niveauet af fosforyleret ERK, hæmning af niveauet af Ki67 (en markør for celledeling) og øgning af

niveauet af p27 (en markør for apoptose). De gennemsnitlige koncentrationer af trametinib, der blev observeret efter gentagen administration af doser på 2 mg en gang daglig, overstiger den prækliniske målkonzentration over doseringsintervallet på 24 timer og bevirker derved vedvarende hæmning af MEK-pathway'en.

Klinisk virkning og sikkerhed

Inoperabelt eller metastatisk melanom

I de kliniske forsøg blev kun patienter med kutant melanom undersøgt. Effekten hos patienter med øjen- eller slimhindemelanom er ikke undersøgt.

- Trametinib i kombination med dabrafenib

Behandlingsnaive patienter

Effekten og sikkerheden af den anbefalede dosis af trametinib (2 mg en gang daglig) i kombination med dabrafenib (150 mg to gange dagligt) til behandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med en BRAF V600-mutation blev undersøgt i to fase III-studier og et understøttende fase I/II-studie.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor kombinationen dabrafenib og trametinib blev sammenlignet med dabrafenib og placebo som førstelinjebehandling hos forsøgspatienter med inoperabelt (stadie IIIC) eller metastatisk (stadie IV) BRAF V600E-/K-mutationspositivt kutant melanom. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), og det sekundære endepunkt var samlet overlevelse (OS). Forsøgspatienterne blev stratificeret efter laktatdehydrogenase (LDH)-niveau ($>$ den øvre normalgrænse (ULN) *versus* $\leq$ ULN) og BRAF-mutation (V600E *versus* V600K).

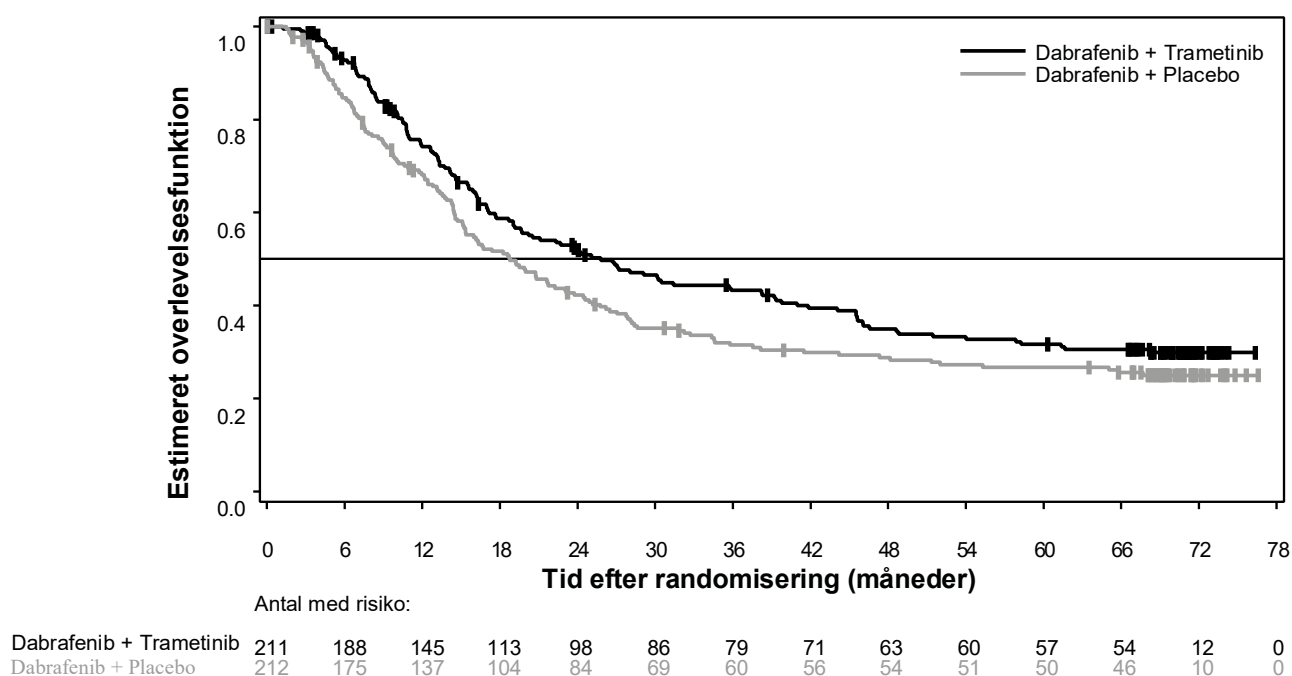
I alt blev 423 forsøgspatienter randomiseret i forholdet 1:1 enten til kombinationen (N = 211) eller dabrafenib (N = 212). De fleste forsøgspatienter var kaukasere (>99 %) og mænd (53 %). Medianalderen var 56 år (28 % var ≥ 65 år). Størstedelen af forsøgspatienterne havde sygdom i stadie IVM1c (67 %). De fleste forsøgspatienter havde LDH $\leq$ ULN (65 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus 0 (72 %) og visceral sygdom (73 %) ved *baseline*. Størstedelen af forsøgspatienterne havde BRAF V600E-mutation (85 %). Forsøgspatienter med hjernemetastaser blev ikke inkluderet i studiet.

Median samlet overlevelse (OS) og estimerede 1-års, 2-års, 3-års, 4-års og 5-års overlevelsesshyppigheder er angivet i tabel 6. Fra en analyse af OS ved 5 år var median OS i kombinationsarmen ca. 7 måneder længere end for dabrafenib monoterapi (25,8 måneder vs. 18,7 måneder) med 5-års overlevelsesrater på 32% for kombinationen, versus 27% for dabrafenib monoterapi (tabel 6, figur 1). Kaplan-Meier OS kurven, ser ud til at stabiliseres fra 3 til 5 år (se figur 1). 5 års samlet overlevelsesrate var 40% (95% CI: 31,2; 48,4) i kombinationsarmen versus 33% (95% CI: 25,0; 41,0) i dabrafenib monoterapiarmen, for patienter der havde normal laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*, og 16% (95% CI: 8,4; 26,0) i kombinationsarmen versus 14% (95% CI: 6,8; 23,1) i dabrafenib monoterapiarmen, for patienter med forhøjet laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*.

Tabel 6 Resultater for samlet overlevelse fra studie MEK115306 (COMBI-d)

	OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 12-jan-2015)		5-års OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 10-dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib+ Placebo (n = 212)
Antal patienter				
Dødsfald (hændelse), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Estimat af OS (måneder)				
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)
Hazard ratio (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-værdi	0,011		NA	
Estimer for samlet overlevelse, % (95% CI)				
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)		Dabrafenib + Placebo (n = 212)	
Ved 1 år	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Ved 2 år	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Ved 3 år	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Ved 4 år	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Ved 5 år	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Ikke nået. NA = Ikke relevant				

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse i studiet MEK115306 (ITT-population)



Forbedringer i det primære endepunkt PFS blev opretholdt i en tidsramme på 5 år i kombinationsarmen, sammenlignet med dabrafenib monoterapi. Forbedringer blev også set i samlet responsrate (ORR) og der blev observeret en længere responsvarighed (DoR) i kombinationsarmen, sammenlignet med dabrafenib monoterapi (tabel 7).

Tabel 7 Effektræsultater for studiet MEK115306 (COMBI-d)

	Primær analyse (skæringsdato for dataindsamling: 26-aug- 2013)		Opdateret analyse (skæringsdato for dataindsamling: 12-jan- 2015)		5-års analyse (skæringsdato for dataindsamling: 10-dec-2018)	
Endepunkt	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 sygdom eller død, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Median PFS (måneder) (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)
Hazard ratio (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-værdi	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-difference (95 % CI)	15 ^c (5,9; 24,5)		15 ^c (6,0; 24,5)		NA	
P-værdi	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Median DoR^c (måneder) (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 overlevelse (iht. investigators vurdering) b – Samlet responsrate = samlet respons + partiel respons c – Responsvarighed d – På rapporteringstidspunktet var størstedelen (≥59 %) af de af investigator vurderede responser stadig igangværende e – ORR-difference beregnet ud fra ORR-resultatet ikke afrundet f – Opdateret analyse var ikke planlagt forud, og der blev ikke foretaget en justering af p-værdien ved gentagen afprøvning NR = Ikke nået NA = ikke relevant						

MEK116513 (COMBI-v):

Studiet MEK116513 var et 2-armet, randomiseret, åbent fase III-studie, der sammenlignede kombinationsbehandling med dabrafenib og trametinib med vemurafenib-monoterapi ved BRAF V600-mutationspositivt inoperabelt eller metastatisk melanom. Studiets primære endepunkt var OS, og et vigtigt sekundært endepunkt var PFS. Forsøgsdeltagerne blev stratificeret efter laktatdehydrogenase (LDH)-niveau (> den øvre normalgrænse (ULN) *versus* ≤ ULN) og BRAF-mutation (V600E *versus* V600K).

I alt blev 704 forsøgsdeltagere randomiseret 1:1 til enten kombination eller vemurafenib. De fleste forsøgsdeltagere var kaukasere (> 96 %) og mænd (55 %). Medianalderen var 55 år (24 % var ≥ 65 år). Størstedelen af forsøgsdeltagerne havde sygdom i stadie IV M1c (i alt 61 %). De fleste forsøgsdeltagere havde LDH ≤ ULN (67 %), ECOG-performancestatus 0 (70 %) og visceral sygdom (78 %) ved *baseline*. I alt 54 % af forsøgsdeltagerne havde < 3 sygdomssteder ved *baseline*. Størstedelen af forsøgsdeltagerne havde BRAF V600E-mutationspositivt melanom (89 %). Forsøgsdeltagere med hjememetastaser blev ikke inkluderet i studiet.

Median OS og estimerede 1-års, 2-års, 3-års, 4-års og 5-års overlevelsesshyppigheder er angivet i tabel 8. Fra en analyse af OS ved 5 år var median OS i kombinationsarmen ca. 8 måneder længere end for vemurafenib monoterapi (26,0 måneder vs. 17,8 måneder) med 5-års overlevelsesrater på 36% for kombinationen, *versus* 23% for vemurafenib monoterapi (tabel 8, figur 2). Kaplan-Meier OS kurven, ser ud til at stabiliseres fra 3 til 5 år (se figur 2). 5 års samlet overlevelsesrate var 46% (95% CI: 38,8;

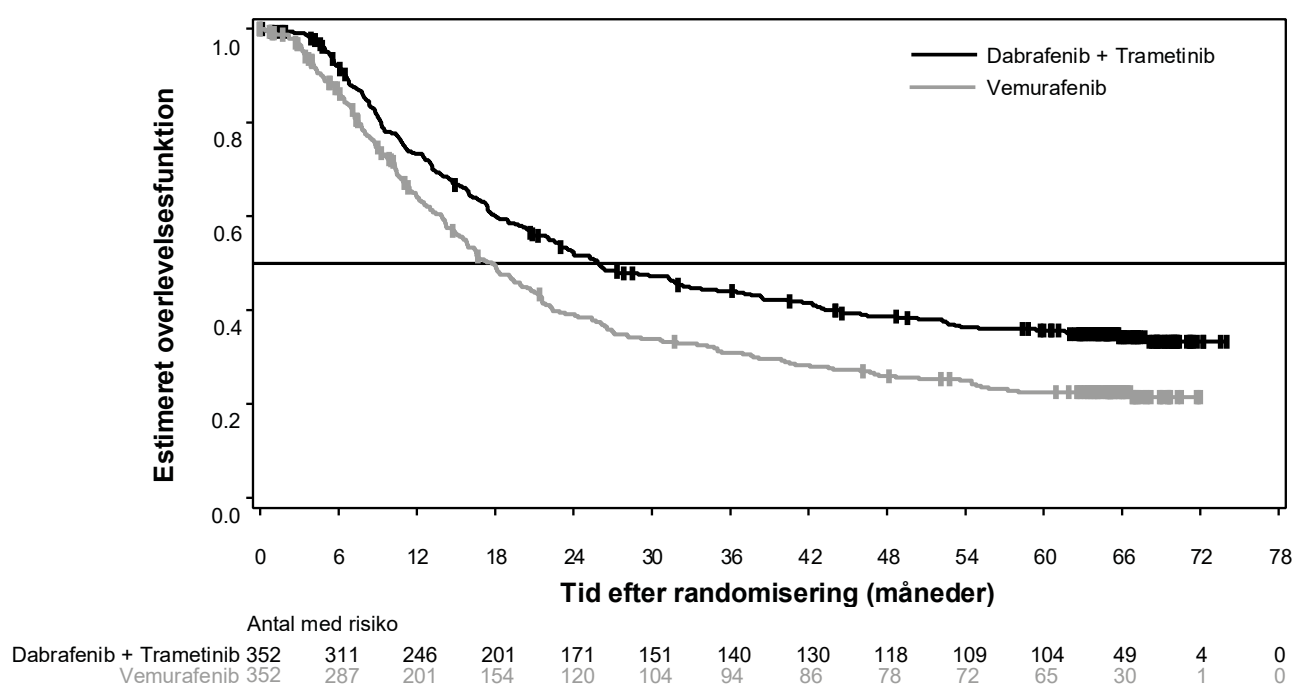
52,0) i kombinationsarmen versus 28% (95% CI: 22,5; 34,6) i vemurafenib monoterapiarmen, for patienter der havde normal laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*, og 16% (95% CI: 9,3; 23,3) i kombinationsarmen versus 10% (95% CI: 5,1; 17,4) i vemurafenib monoterapiarmen, for patienter med forhøjet laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*.

Tabel 8 Resultater for samlet overlevelse fra studie MEK116513 (COMBI-v)

	OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 13-mar-2015)		5-års OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 8-okt-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Antal patienter				
Dødsfald (hændelse), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Estimat af OS (måneder)				
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)
Hazard ratio (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-værdi	<0.001		NA	
Estimer for samlet overlevelse, % (95% CI)				
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)	
Ved 1 år	72 (67; 77)		68 (59; 70)	
Ved 2 år	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Ved 3 år	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Ved 4 år	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Ved 5 år	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
NR = Ikke nået, NA = Ikke relevant				

NR = Ikke nået, NA = Ikke relevant

Figur 2 Kaplan-Meier-kurver for opdateret analyse af samlet overlevelse i studiet MEK116513



Forbedringer i det sekundære endepunkt PFS blev opretholdt i en tidsramme på 5 år i kombinationsarmen, sammenlignet med vemurafenib monoterapi. Forbedringer blev også set i ORR og der blev observeret en længere DoR i kombinationsarmen, sammenlignet med vemurafenib monoterapi (tabel 9).

Tabel 9 Effekresultater for studiet MEK116513 (COMBI-v)

	Primær analyse (skæringsdato for dataindsamling: 17-apr-2014)		5-års analyse (skæringsdato for dataindsamling: 8-okt-2018)	
Endepunkt	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS^a				
Progressiv sygdom eller død, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Median PFS (måneder) (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)
Hazard ratio (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-værdi	<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-difference (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-værdi	0,0005		NA	
DoR^c (måneder)				
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 overlevelse (iht. investigators vurdering) b – Samlet responsrate = samlet respons + partiel respons c – Responsvarighed d – På rapporteringstidspunktet var størstedelen af responserne (investigatorvurderede) stadig bestående (59 % af dabrafenib+trametinib og 42% af vemurafenib) NR = Ikke nået NA = Ikke relevant				

Tidligere behandling med BRAF-hæmmer

Der foreligger begrænsede data om patienter, som tager kombinationen af trametinib og dabrafenib, og som havde progredieret på en tidligere behandling med BRAF-hæmmer.

Del B af studiet BRF113220 omfattede en kohorte på 26 patienter, der var progredieret på en BRAF-hæmmer. Kombinationen med 2 mg trametinib en gang daglig og 150 mg dabrafenib to gange dagligt viste begrænset klinisk aktivitet hos patienter, der var progredieret på en BRAF-hæmmer (se pkt. 4.4). Den investigatorvurderede bekræftede responsrate var 15 % (95 % CI: 4,4; 34,9), og den mediane PFS var 3,6 måneder (95 % CI: 1,9; 5,2). Der blev set lignende resultater hos de 45 patienter, som skiftede over fra monoterapi med dabrafenib til kombinationen med trametinib 2 mg en gang daglig og dabrafenib 150 mg to gange dagligt i del C af dette studie. Hos disse patienter blev der observeret en bekræftet responsrate på 13 % (95 % CI: 5,0; 27,0) med en median PFS på 3,6 måneder (95 % CI: 2; 4).

Patienter med hjernemetastaser

Effekten og sikkerheden af trametinib i kombination med dabrafenib hos patienter med BRAF mutationspositivt melanom med hjernemetastaser blev undersøgt i et ikke-randomiseret, åbent, multicenter fase II-studie (COMBI-MB-studiet). Der blev i alt inkluderet 125 patienter, fordelt på fire kohorter:

- Kohorte A: patienter med BRAF V600E-muteret melanom med asymptomatiske hjernemetastaser uden tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0 eller 1.
- Kohorte B: patienter med BRAF V600E-muteret melanom med asymptomatiske hjernemetastaser med tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0 eller 1.
- Kohorte C: patienter med BRAF V600D/K/R-muteret melanom med asymptomatiske hjernemetastaser med eller uden tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0 eller 1.
- Kohorte D: patienter med BRAF V600D/E/K/R-muteret melanom med symptomatiske hjernemetastaser med eller uden tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0, 1 eller 2.

Det primære endepunkt i studiet var intrakranielt respons i kohorte A, defineret som procentdelen af patienter med et bekræftet intrakranielt respons, vurderet af investigator ud fra modificeret *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) version 1.1. De sekundære endepunkter i studiet var intrakranielt respons vurderet af investigator i kohorte B, C og D. Pga. en lille populationsstørrelse, afspejlet ved et bredt 95 % konfidensinterval, bør resultaterne for kohorte B, C og D fortolkes med forsigtighed. Effekteresultaterne er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10 Effektdata vurderet af investigator fra COMBI-MB-studiet

Endepunkter/ vurdering	Population: alle behandlede patienter			
	Kohorte A N=76	Kohorte B N=16	Kohorte C N=16	Kohorte D N=17
Intrakranielt responsrate, % (95 % CI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
Varighed af intrakranielt respons, median, måneder (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)
Samlet responsrate, % (95 % CI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
Progressionsfri overlevelse, median, måneder (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)
Samlet overlevelse, median, måneder (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 = Konfidensinterval NR = Ikke nået				

• Trametinib-monoterapi

Behandlingsnaive patienter

Effekten og sikkerheden af trametinib hos patienter med BRAF-mutationspositivt inoperabelt eller metastatisk melanom (V600E og V600K) blev vurderet i et randomiseret, ublindet fase III-studie (MEK114267 [METRIC]). Måling af patienternes BRAF V600-mutationsstatus var påkrævet.

Tidligere ubehandlede patienter (N = 322) eller patienter, der tidligere havde fået én behandling med kemoterapi på grund af metastasering (Intent to Treat [ITT]-population), blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få 2 mg trametinib en gang daglig eller kemoterapi (en dosis dacarbazin på 1 000 mg/m² hver 3. uge eller en dosis paclitaxel på 175 mg/m² hver 3. uge). Alle patienter fik fortsat behandling indtil sygdomsprogression, dødsfald eller seponering.

Studiets primære formål var at vurdere effekten af trametinib sammenlignet med kemoterapi med hensyn til PFS hos patienter med fremskredent/metastatisk BRAF V600E/K-mutationspositivt melanom uden hjememetastaser i anamnesen (N = 273), som anses for at være den primære effekt-population. De sekundære endepunkter var PFS i ITT-populationen og samlet overlevelse (OS), ORR og DoR i den primære effekt-population og ITT-populationen. Patienter i kemoterapi-armen kunne skifte over til trametinib-armen efter uafhængig bekræftelse af sygdomsprogression. I alt 51 (47 %) af patienterne med bekræftet sygdomsprogression i kemoterapi-armen skiftede over til behandling med trametinib.

Baseline-karakteristika var velbalanceret mellem behandlingsgrupperne i den primære effekt-population og ITT-populationen. I ITT-populationen var 54 % af patienterne mænd, og alle var kaukasiske. Medianalderen var 54 år (22 % var ≥ 65 år). Alle patienter havde en ECOG Performance Status på 0 eller 1, og 3 % havde hjernemetastaser i anamnesen. De fleste patienter (87 %) i ITT-populationen havde BRAF V600E-mutationen, og 12 % af patienterne havde BRAF V600K-mutationen. De fleste patienter (66 %) havde ikke tidligere fået kemoterapi mod fremskreden eller metastatisk sygdom.

Effektresultaterne i den primære effekt-population stemte overens med resultaterne i ITT-populationen. Derfor er kun effektdataene for ITT-populationen vist i tabel 11. Kaplan-Meier-kurver over OS i henhold til investigators vurdering (post hoc-analyse den 20. maj 2013) er vist i figur 3.

Tabel 11 Effektresultater i henhold til investigators vurdering (ITT-population)

Endepunkt	Trametinib (N = 214)	Kemoterapi ^a (N = 108)
Progressionsfri overlevelse		
Median-PFS (måneder) (95 % CI)	4,8 (4,3;4,9)	1,5 (1,4;2,7)
Hazard Ratio (95 % CI) P-værdi	0,45 (0,33;0,63) < 0,0001	
Samlet responsrate (%)	22	8
ITT = Intent to Treat, PFS = progressionsfri overlevelse, CI = konfidensinterval. ^a Kemoterapi omfattede patienter i behandling med en dosis dacarbazin (DTIC) på 1 000 mg/m ² hver 3. uge eller en dosis paclitaxel på 175 mg/m ² hver 3. uge.		

PFS-resultatet var konsistent i undergruppen af patienter med V600K-mutationspositivt melanom (HR = 0,50; [95 % CI: 0,18 – 1,35], *p*=0,0788).

Der blev foretaget en yderligere analyse af OS på basis af de data, hvor skæringen for dataindsamling var 20. maj 2013 (se tabel 12).

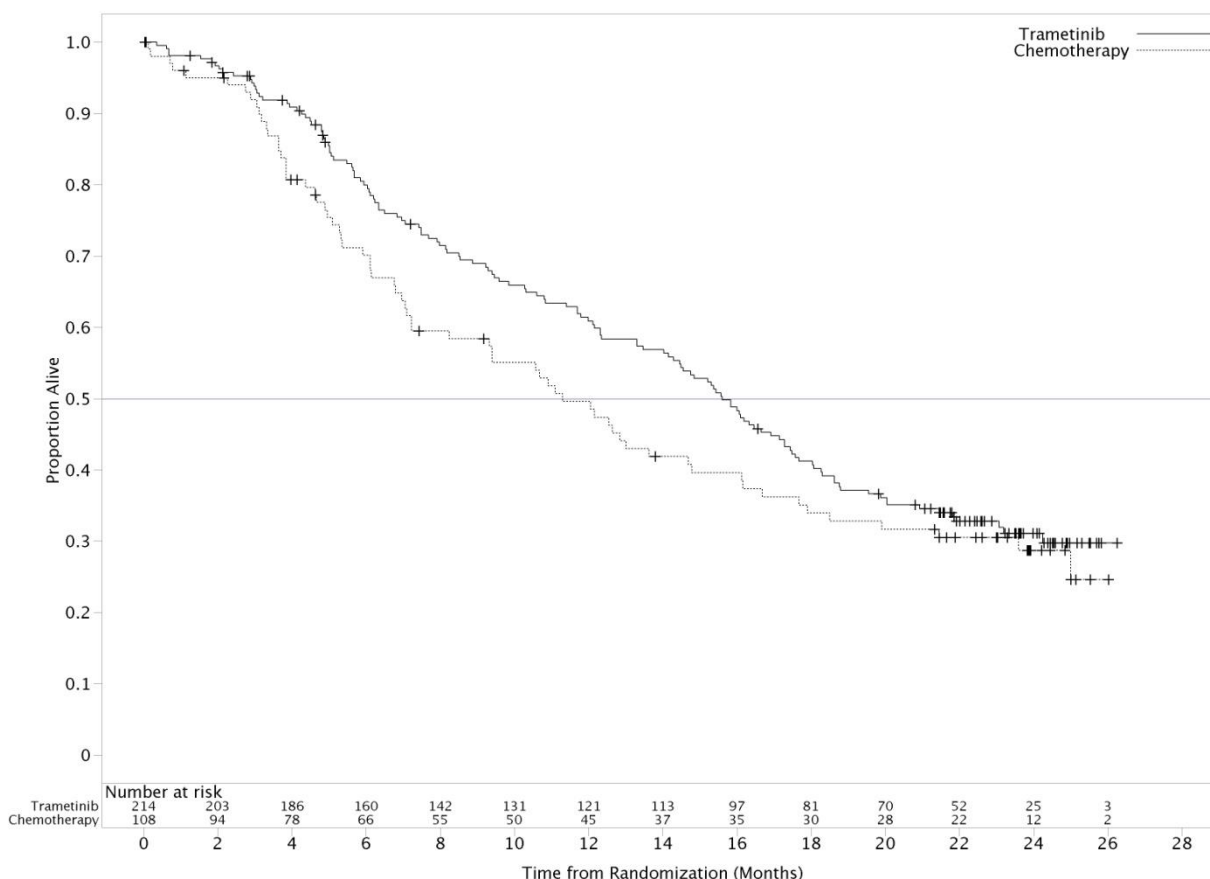
I oktober 2011 havde 47 % af patienterne skiftet over, mens 65 % af patienterne havde skiftet over i maj 2013.

Tabel 12 Overlevelseshdata fra den primære og post hoc-analysen

Skæringsdato	Behandling	Antal dødsfald (%)	Median-OS, måneder (95 % CI)	Hazard ratio (95 % CI)	Overlevede efter 12 måneder, procent (95 % CI)
26. oktober 2011	Kemoterapi (n = 108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32;0,92)	NR
	Trametinib (n = 214)	35 (16)	NR		NR
20. maj 2013	Kemoterapi (n = 108)	67 (62)	11,3 (7,2;14,8)	0,78 (0,57;1,06)	50 (39;59)
	Trametinib (n = 214)	137 (64)	15,6 (14,0;17,4)		61 (54;67)

NR = ikke nået.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver over den samlede overlevelse (OS – ad hoc-analyse den 20. maj 2013)



x-akse: Tid fra randomisering (måneder), y-akse: Andel i live

Yderligere information under grafen:

Antal med risiko

Trametinib

Kemoterapi

Patienter, der tidligere har været behandlet med BRAF-hæmmer

I et fase II-studie med én arm, hvor formålet var at vurdere objektiv responsrate, sikkerheden og farmakokinetikken efter dosering af 2 mg trametinib en gang daglig hos patienter med BRAF V600E-,

V600K- eller V600D-mutationspositivt metastatisk melanom (MEK113583), blev to særskilte kohorter inkluderet: Kohorte A: patienter, der tidligere var blevet behandlet med en BRAF-hæmmer og enten med eller uden tidligere anden behandling, og kohorte B: patienter med mindst én tidligere kemoterapi eller immunoterapi og uden tidligere behandling med en BRAF-hæmmer.

I kohorte A i dette studie gav trametinib ikke klinisk aktivitet hos patienter, der tidligere havde progredieret på behandling med en BRAF-hæmmer.

Adjuverende behandling af stadie III melanom

BRF115532 (COMBI-AD)

Effekten og sikkerheden af trametinib i kombination med dabrafenib blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase III multicenter-studie hos patienter med stadie III (stadie IIIA [metastaser i lymfeknuderne > 1 mm], IIIB eller IIIC) kutant melanom med en BRAF V600 E/K-mutation efter komplet resektion.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg to gange dagligt og trametinib 2 mg én gang dagligt) eller til to placebo-behandlinger i en periode på 12 måneder. Inklusion krævede komplet resektion af melanom med komplet lymfadenektomi inden for 12 uger før randomisering. Tidligere systemisk anti-cancerbehandling, inklusive strålebehandling, var ikke tilladt. Patienter med malignitet i anamnesen var egnede, hvis de havde været sygdomsfri i mindst 5 år. Patienter med malignitet med bekræftede aktiverende RAS-mutationer var ikke egnede. Patienterne blev stratificeret efter BRAF-mutationsstatus (V600E *versus* V600K) og sygdomsstadie før operation ved brug af *American Joint Committee on Cancer's* (AJCC) 7. udgave af stadieklassificering for melanom (efter stadie III-substadie, der indikerer forskellige niveauer af involvering af lymfeknuder og størrelse af primærtumor og ulceration). Det primære endepunkt var investigatorvurderet recidivfri overlevelse (RFS), defineret som tid fra randomisering til sygdomsrecidiv eller død af enhver årsag. Der blev udført radiologisk tumorevaluering hver 3. måned i de to første år og hver 6. måned derefter indtil første recidiv blev observeret. Sekundære endepunkter inkluderede samlet overlevelse (OS som vigtigste sekundære endepunkt), recidivfrihed (FFR) og overlevelse fri for fjernetastaser (DMFS).

I alt blev 870 patienter randomiseret til armene kombinationsbehandling (n=438) og placebo (n=432). De fleste patienter var kaukasiske (99 %) og mænd (55 %) med en median alder på 51 år (18 % var ≥65 år). Studiet inkluderede patienter med alle substadier af stadie III-sygdom før resektion. 18 % af disse patienter havde involvering af lymfeknuder, der kun var identificerbare i mikroskop og ingen ulceration af primærtumor. Størstedelen af patienterne havde en BRAF V600E-mutation (91 %).

Den mediane opfølgingsvarighed ved tidspunktet for den primære analyse var 2,83 år i armen med dabrafenib og trametinib i kombination og 2,75 år i placebo-armen.

Resultaterne for den primære analyse af RFS er vist i tabel 13. Studiet viste en statistisk signifikant forskel i det primære resultat af investatorevalueret RFS mellem behandlingsarme med en median RFS på 16,6 måneder i placebo-armen og er endnu ikke nået i kombinationsarmen (HR: 0,47; 95 % konfidensinterval: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Den observerede RFS-fordel blev påvist konsistent på tværs af undergrupper af patienter inklusive alder, køn og race. Resultaterne var også konsistente på tværs af stratificeringsfaktorer for sygdomsstadie og BRAF V600 mutationstype.

Tabel 13 Investigator-vurderede RFS-resultater for studie BRF115532 (COMBI-AD primær analyse)

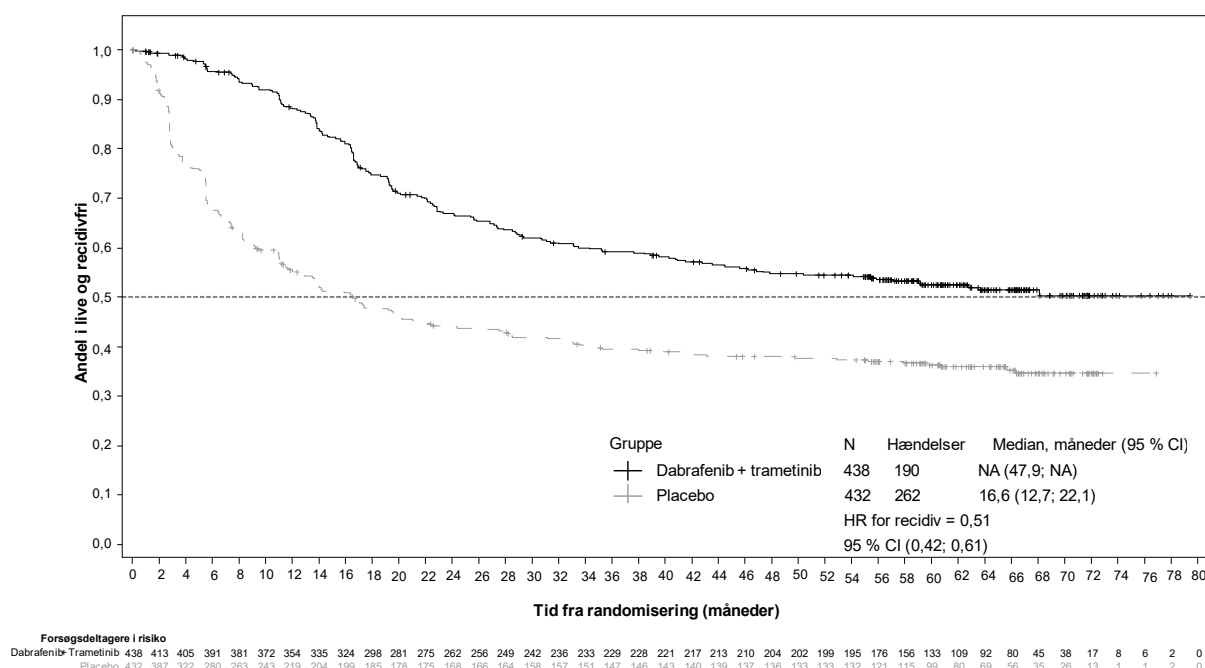
RFS-parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Antal hændelser, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Recidiv	163 (37 %)	247 (57 %)
Recidiv med fjernmetastaser	103 (24 %)	133 (31 %)
Død	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Median (måneder)	NE	16,6
(95 % CI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard ratio ^[1]	0,47	
(95 % CI)	(0,39; 0,58)	
p-værdi ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1-års rate (95 % CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-års rate (95 % CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-års rate (95 % CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Hazard ratio stammer fra den stratificerede Pike-model.

^[2] P-værdien stammer fra den to-sidede stratificerede logrank test (stratificeringsfaktorer var sygdomsstadie – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – og BRAF V600-mutationstype – V600E vs. V600K)
NE = kan ikke estimeres

RFS-fordelen blev bibeholdt med en estimeret HR på 0,51 (95 % CI: 0,42; 0,61), baseret på opdaterede data med yderligere 29 måneders opfølgning, sammenlignet med den primære analyse (minimum 59 måneders opfølgning) (figur 4). 5-års RFS-raten var 52 % (95 % CI: 48; 58) i kombinationsarmen sammenlignet med 36 % (95 % CI: 32; 41) i placebo-armen.

Figur 4 Kaplan-Meier RFS-kurver for studie BRF115532 (ITT population, opdaterede resultater)



På tidspunktet for den endelige OS analyse var den mediane opfølgningsvarighed 8,3 år i kombinationsarmen og 6,9 år i placeboarmen. Den observerede forskel i OS var ikke statistisk signifikant (HR: 0,80; 95 % CI: 0,62, 1,01) med 125 hændelser (29 %) i kombinationsarmen og 136 hændelser (31 %) i placeboarmen. De estimerede 5-års OS-rater var 79 % i kombinationsarmen og

70 % i placebo-armen, og de estimerede 10-års OS-rater var 66 % i kombinationsarmen og 63 % i placebo-armen.

Ikke-småcellet lungecancer

Studie BRF113928

Effekten og sikkerheden af trametinib i kombination med dabrafenib blev undersøgt i et ikke randomiseret, åbent fase II-multicenterstudie med 3 kohorter, hvor der blev inkluderet patienter med stadie IV BRAF V600E-muteret NSCLC. Det primære endepunkt var ORR, vurderet af investigator ud fra RECIST 1.1. Sekundære endepunkter inkluderede DoR, PFS, OS, sikkerhed og populationsfarmakokinetik. ORR, DoR og PFS blev også vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité (IRC) som en sensitivitetsanalyse.

Kohorterne blev inkluderet sekventielt:

- Kohorte A: Monoterapi (dabrafenib 150 mg to gange dagligt), 84 patienter inkluderet. 78 patienter havde tidligere fået systemisk behandling for deres metastatiske sygdom.
- Kohorte B: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg to gange dagligt og trametinib 2 mg en gang dagligt), 59 patienter inkluderet. 57 patienter havde tidligere fået 1-3 linjer systemisk behandling for deres metastatiske sygdom. 2 patienter havde ikke tidligere fået systemisk behandling og blev inkluderet i analysen med patienter i kohorte C.
- Kohorte C: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg to gange dagligt og trametinib 2 mg en gang dagligt), 34 patienter. Alle patienter fik studielægemiddel som førstelinjebehandling for metastatisk sygdom.

Ud af de i alt 93 patienter, der blev inkluderet i kohorte B og C med kombinationsbehandling, var de fleste kaukasiske (>90 %) og ligeligt fordelt mht. kvinder *versus* mænd (54 % *versus* 46 %) med en medianalder på 64 år hos patienter i anden eller højere linje og 68 år hos førstelinjepatienter. De fleste patienter (94 %), der blev inkluderet i kohorterne med kombinationsbehandling, havde ECOG-performancestatus 0 eller 1. 26 (28 %) havde aldrig røget. Størstedelen af patienterne havde ikke-planocellulær histologi. I den tidligere behandlede population havde 38 patienter (67 %) fået en linje systemisk anti-cancerbehandling for metastatisk sygdom.

Ved tidspunktet for den primære analyse var det primære endepunkt, investigatorvurderet ORR, var for førstelinjepopulationen 61,1 % (95 % CI, 43,5 %; 76,9 %) og 66,7 % (95 % CI, 52,9 %; 78,6 %) for den tidligere behandlede population. Disse opfyldte kravet til statistisk signifikans for afvisning af nulhypotesen: at ORR for dabrafenib i kombination med trametinib for NSCLC-populationen var mindre end eller lig med 30 %. ORR-resultaterne, der blev vurderet af IRC, var konsistente med investigatorvurderingen. Den endelige analyse af effekten, som er udført 5 år efter sidste forsøgspersons første dosis, er præsenteret i tabel 14.

Tabel 14 Resumé af effekt hos kohorterne med kombinationsbehandling baseret på investigatorvurdering og uafhængig radiologisk vurdering

Endepunkt	Analyse	Kombination 1. linje N = 36 ¹	Kombination 2. linje Plus N = 57 ¹
Samlet bekræftet respons n (%) (95 % CI)	Af investigator Af IRC	23 (63,9 %) (46,2; 79,2) 23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8; 80,1) 36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Median DoR måneder (95 % CI)	Af investigator Af IRC	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
Median PFS måneder (95 % CI)	Af investigator Af IRC	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Median OS måneder (95 % CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ Data cut-off: 7. januar 2021			

Andre studier – analyse af pyreksi-håndtering

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

Der er observeret pyreksi hos patienter i behandling med dabrafenib og trametinib kombinationsbehandling. De første registreringsstudier med kombinationsbehandling af inoperabelt eller metastatisk melanom (COMBI-d og COMBI-v; total N=559) samt adjuverende behandling af melanom (COMBI-AD, N=435) anbefalede kun at afbryde behandling med dabrafenib i tilfælde af pyreksi (feber $\geq 38,5$ °C). I to efterfølgende studier med behandling af inoperabelt eller metastatisk melanom (COMBI-i kontrolarm, N=264) og med behandling af adjuverende melanom (COMBI-Aplus, N=552) blev det anbefalet at afbryde behandling med begge lægemidler, når patientens temperatur var ≥ 38 °C (COMBI-Aplus) eller ved første symptom på pyreksi (COMBI-i; COMBI-Aplus for tilbagevendende pyreksi). I COMBI-i og COMBI-Aplus var der lavere forekomst af grad 3/4 pyreksi, kompliceret pyreksi, indlæggelse pga. alvorlige pyreksi-relaterede bivirkninger af speciel interesse (AESI'er), tilbragt tid med pyreksi-AESI'er samt seponeringer af begge lægemidler pga. pyreksi-AESI'er (sidstnævnte kun i adjuverende behandling), sammenlignet med COMBI-d, COMBI-v og COMBI-AD. COMBI-Aplus-studiet mødte sit primære endepunkt med en sammensat forekomst på 8,0 % (95 % CI: 5,9; 10,6) af grad 3/4 pyreksi, indlæggelse pga. pyreksi eller seponering pga. pyreksi sammenlignet med 20,0 % (95 % CI: 16,3; 24,1) for den historiske kontrol (COMBI-AD).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med trametinib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved melanom og maligne neoplasmer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Trametinib absorberes oralt, og den maksimale plasmakonzentration nås med en mediantid på 1,5 timer efter dosering. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af en enkelt 2 mg tablet-dosis er 72 % i forhold til en intravenøs (i.v.) mikrodosis. Eksponeringen (C_{max} og AUC) steg dosisproportionalt efter gentagen dosering. Efter administration af 2 mg en gang dagligt var den geometriske middelværdi ved *steady state* af C_{max} , $AUC_{(0-t)}$ og koncentration før dosering henholdsvis 22,2 ng/ml, 370 ng·time/ml og 12,1 ng/ml med et lille forhold mellem maks. og min. (1,8). Den inter-individuelle variabilitet ved *steady state* var lav (< 28 %).

Ved gentagen daglig dosering akkumuleres trametinib med et gennemsnitligt akkumuleringsforhold på 6,0 ved en dosis på 2 mg en gang daglig. *Steady state* blev opnået på dag 15.

Administration af en enkelt dosis af trametinib sammen med et måltid med højt fedt- og kalorieindhold resulterede i et fald på 70 % og 10 % i henholdsvis $C_{\max}$ og AUC-værdien sammenlignet med ved fastende tilstand (se pkt. 4.2 og 4.5).

Fordeling

Bindingen af trametinib til humane plasmaproteiner er 97,4 %. Trametinib har et fordelingsvolumen på ca. 1 200 l bestemt efter intravenøs administration af en mikrodosis på 5 µg.

Biotransformation

In vitro- og *in vivo*-studier viste, at trametinib primært metaboliseres via deacetylering alene eller i kombination med monooxygenering. Den deacetylerede metabolit blev endvidere metaboliseret ved glukuronidering. Oxidation via CYP3A4 betragtes som en mindre metaboliseringsvej. Deacetyleringen medieres af carboxylestaserne 1b, 1c og 2 med mulig medvirken fra andre hydrolytiske enzymer.

Efter enkeltdoser og gentagne doser af trametinib er moderstoffet den primære cirkulerende forbindelse i plasma.

Elimination

Den gennemsnitlige terminale halveringstid er 127 timer (5,3 dage) efter administration af en enkelt dosis. Plasmaclearance af trametinib efter intravenøs administration er 3,21 l/t.

Den samlede genfinding af dosis efter en enkelt radioaktivt mærket oral dosis trametinib givet som en opløsning var lav efter en indsamlingsperiode på 10 dage (< 50 %). Dette skyldes den lange eliminationshalveringstid. Lægemiddelrelaterede komponenter blev hovedsageligt udskilt via fæces (> 80 % af genfunden radioaktivitet) og i mindre grad via urinen (≤ 19 %). Mindre end 0,1 % af den udskilte dosis blev genfundet uomodannet i urinen.

Særlige patientpopulationer

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske populationsanalyser og data fra et klinisk farmakologisk studie hos patienter med normal leverfunktion eller let, moderat eller svært forhøjet bilirubin- og/eller ASAT-niveau (baseret på klassifikationen fra *National Cancer Institute* [NCI]) indikerer, at leverfunktionen ikke påvirker clearance af oral trametinib signifikant.

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion har sandsynligvis ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af trametinib på grund af den lave renale udskillelse af trametinib. Farmakokinetikken af trametinib blev karakteriseret hos 223 patienter med let nedsat nyrefunktion og 35 patienter med moderat nedsat nyrefunktion, der var inkluderet i kliniske studier med trametinib, ved at udføre en farmakokinetisk populationsanalyse. Let og moderat nedsat nyrefunktion havde ingen effekt på eksponeringen for trametinib (< 6 % for begge grupper). Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

På basis af den farmakokinetiske populationsanalyse (interval 19 til 92 år) havde alder ingen relevant klinisk effekt på trametinibs farmakokinetik. Der findes kun en begrænset mængde sikkerhedsdata om patienter ≥ 75 år (se pkt. 4.8).

Race

Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere den potentielle effekt af race på trametinibs farmakokinetik, da den kliniske erfaring er begrænset til kaukasere.

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske eksponeringer af trametinib ved en vægtjusteret dosis hos unge patienter var inden for samme område, som blev observeret hos voksne.

Legemsvægt og køn

På basis af en farmakokinetisk populationsanalyse fandt man, at køn og legemsvægt havde indflydelse på clearance af oralt trametinib. Selvom mindre kvinder forventes at blive eksponeret i højere grad end tungere mænd, er det ikke sandsynligt, at disse forskelle er klinisk relevante, og der er derfor ikke grund til dosisjustering.

Interaktioner mellem lægemidler

Trametinibs effekt på lægemiddelmetaboliserende enzymer og transportører: *In vitro*- og *in vivo*-data tyder på, at det er usandsynligt, at trametinib påvirker andre lægemidlers farmakokinetik. På basis af *in vitro*-studier er trametinib ikke en hæmmer af CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 og CYP3A4. Det viste sig, at trametinib er en hæmmer af CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, en induktor af CYP3A4 og en hæmmer af transportørerne OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp og BCRP *in vitro*. På basis af den lave dosis og lave kliniske systemiske eksponering i forhold til styrken af hæmnings- eller induktionsværdierne *in vitro* anses trametinib ikke for at være en hæmmer eller induktor af disse enzymer eller transportører *in vivo*, selvom der kan forekomme en forbigående hæmning af BCRP-substrater i tarmen (se pkt. 4.5).

Andre lægemidlers effekt på trametinib: *In vivo*- og *in vitro*-data tyder på, at det ikke er sandsynligt, at trametinibs farmakokinetik påvirkes af andre lægemidler. Trametinib er ikke et substrat for CYP-enzymen eller for transportørerne BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 og MATE1. Trametinib er et *in vitro*-substrat for BSEP og effluxtransportøren P-gp. Selvom trametinib-eksponering sandsynligvis ikke påvirkes af hæmning af BSEP, kan forhøjede trametinib-niveauer ikke udelukkes ved stærk hæmning af P-gp (se pkt. 4.5).

Trametinibs effekt på andre lægemidler: Effekten af gentagen dosis med trametinib på steady-state-farmakokinetikken på orale kontraktiva (kombinationsprodukter), norethindron og ethinylestradiol, blev vurderet i et klinisk studie der bestod af 19 kvindelige patienter med solide tumorer.

Norethindron eksponeringen blev forhøjet med 20% og ethinylestradiol eksponeringen var tilsvarende når det blev administreret sammen med trametinib. Baseret på disse resultater, forventes hormonelle præventionsmidler ikke at tabe effekt, når de administreres sammen med trametinib monoterapi.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier, hvor karcinogeniciteten af trametinib er blevet undersøgt. Trametinib var ikke genotoksisk i studier, som undersøgte tilbagemutationer i bakterier, kromosomafvigelse i pattedyrsceller og mikronuklei i rotters knoglemarv.

Trametinib kan nedsætte fertiliteten hos mennesker. I studier med gentagne doser blev der set et øget antal follikelcyster og et reduceret antal corpora lutea hos hunnrotter ved eksponeringer, der lå under den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC.

Der blev desuden observeret nedsat ovarievægt, en mindre forsinkelse af kendetegnene for hunners seksuelle modning (vaginal åbning og øget forekomst af fremtrædende terminale endeknopper i mælkekirtlen) og let hypertrofi af overfladeepitelet på uterus hos unge rotter, der fik trametinib. Alle disse virkninger var reversible efter en behandlingsfri periode og kan tilskrives den farmakologiske

virkning. I toksicitetsstudier af op til 13 ugers varighed hos rotter og hunde blev der dog ikke observeret nogen effekter af behandlingen på hannernes reproduktionsvæv.

I studier vedrørende embryoføtal udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner inducerede trametinib maternel toksicitet og udviklingstoksicitet. Hos rotter sås lavere fødselsvægt og større tab efter implantation ved eksponeringer lavere eller lidt højere end de humane kliniske eksponeringer baseret på AUC. I et studie med kaniner vedrørende embryoføtal udviklingstoksicitet sås lavere fødselsvægt, et øget antal aborter, øget incidens af ufuldstændig ossifikation samt misdannelser af skelettet ved subkliniske humane eksponeringer baseret på AUC.

I studier med gentagne doser ses effekterne efter eksponering for trametinib primært i huden, mave-tarm-kanalen, det hæmatologiske system, knogleme og leveren. De fleste fund er reversible efter restitution uden lægemidlet. Hos rotter blev der set hepatocellulær nekrose og forhøjede transaminaseniveauer efter 8 uger på $\geq 0,062$ mg/kg/dag (ca. 0,8 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC).

Hos mus blev der observeret nedsat hjertefrekvens, hjertevægt og funktion af venstre ventrikel uden kardiel histopatologi efter 3 uger ved en dosis trametinib på $\geq 0,25$ mg/kg/dag (ca. 3 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC) i op til 3 uger. Hos voksne rotter var mineralisering af flere organer forbundet med et øget serumniveau af fosfor og var tæt forbundet med hjerte-, lever- og nyrenekrose samt blødning i lungerne ved eksponeringer, der svarede til den kliniske eksponering hos mennesker. Hos rotter blev der observeret hypertrofi af epifyseskiveme og øget knogleomsætning, men hypertrofien forventes ikke at være klinisk relevant for voksne mennesker. Hos rotter og hunde, som fik trametinib ved eller under humane kliniske eksponeringer, blev der observeret knoglemarvsnekrose, lymfoid atrofi af thymus og GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) og lymfoid nekrose i lymfeknuder, milt og thymus, hvilket måske kan nedsætte immunforsvaret. Hos unge rotter blev der observeret øget hjertevægt uden histopatologi ved en dosis på 0,35 mg/kg/dag (ca. to gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC).

Trametinib var fototoksisk i en *in vitro*-musefibroblast-3T3-*Neutral Red Uptake* (NRU)-test ved signifikant højere koncentrationer end humane kliniske eksponeringer (IC_{50} ved 2,92 μ g/ml, ≥ 130 gange den humane kliniske eksponering baseret på C_{max}), hvilket indikerer, at der er lav risiko for fototoksicitet hos patienter, der får trametinib.

Kombination med dabrafenib

I et studie med hunde, hvor trametinib og dabrafenib blev givet i kombination i 4 uger, blev der observeret tegn på gastrointestinal toksicitet og nedsat lymfoid cellularitet i thymus ved eksponeringer, som var lavere end hos hunde, der kun fik trametinib. I andre henseender blev der observeret tilsvarende toksicitet som i sammenlignelige monoterapi-studier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mekinist 0,5 mg filmovertukne tabletter

Tabletterne

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Hypromellose (E 464)

Croscarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Natriumlaurylsulfat

Kolloid silica (E 551)

Tablet-filmovertræk

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Polyethylenglycol

Gul jernoxid (E 172)

Mekinist 2 mg filmovertrukne tabletter

Tabletterne

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Hypromellose (E 464)

Croscarmellosenatrium (E 468)

Magnesiumstearat (E 470b)

Natriumlaurilsulfat

Kolloid silica (E 551)

Tablet-filmovertræk

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Polyethylenglycol

Polysorbat 80 (E 433)

Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Ikke anbrudt beholder

3 år

Anbrudt beholder

Efter åbning opbevares ved temperaturer ikke højere end 30 °C og bruges inden for 30 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys og fugt.

Hold beholderen tæt tillukket.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Højdensitetspolyethylen (HDPE)-beholder med børnesikret polypropylenlåg. Beholderen indeholder et tørremiddel.

Pakningsstørrelser: Hver beholder indeholder enten 7 eller 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Mekinist 0,5 mg filmovertukne tabletter

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

Mekinist 2 mg filmovertukne tabletter

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. juni 2014
Dato for seneste fornyelse: 14. februar 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mekinist 0,5 mg filmovertukne tabletter
trametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 0,5 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

7 filmovertukne tabletter

30 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder tørremiddel, som ikke må tages ud eller spises.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

mekinist 0,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mekinist 0,5 mg tabletter
trametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 0,5 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

7 tabletter
30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mekinist 2 mg filmovertrukne tabletter
trametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 2 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

7 filmovertrukne tabletter

30 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder tørremiddel, som ikke må tages ud eller spises.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

mekinist 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Mekinist 2 mg tabletter
trametinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 2 mg trametinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukken tablet

7 tabletter

30 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Mekinist 0,5 mg filmoovertrukne tabletter

Mekinist 2 mg filmoovertrukne tabletter

trametinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mekinist
3. Sådan skal du tage Mekinist
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mekinist er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof trametinib. Det anvendes enten alene eller i kombination med et lægemiddel, der indeholder dabrafenib, til at behandle en form for hudkræft, der kaldes malignt melanom, som har spredt sig til andre dele af kroppen eller ikke kan fjernes ved operation.

Mekinist i kombination med dabrafenib anvendes også til at forebygge tilbagefald af melanom efter, at det er blevet fjernet ved operation.

Mekinist i kombination med dabrafenib anvendes også til at behandle en type lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Begge kræfttyper har en bestemt ændring (mutation) ved position V600 i et gen, der kaldes BRAF. Denne ændring i genet kan have været årsagen til udviklingen af kræften. Dit lægemiddel er rettet mod proteiner, der er lavet fra dette muterede gen, og hæmmer eller stopper udviklingen af din kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mekinist

Mekinist må kun anvendes til behandling af melanomer og NSCLC med BRAF-mutation. Lægen vil derfor teste for denne mutation, inden behandlingen bliver startet.

Hvis lægen beslutter, at du skal behandles med en kombination af Mekinist og dabrafenib, **skal du læse både denne indlægsseddel og indlægssedlen for dabrafenib omhyggeligt.**

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Tag ikke Mekinist

- hvis du er allergisk over for trametinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mekinist (angivet i punkt 6).

Tal med lægen, hvis du tror, dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel. Lægen skal vide, om du:

- har **leverproblemer**. Lægen vil måske tage blodprøver for at kontrollere din leverfunktion, mens du tager dette lægemiddel.
- har eller har haft **nyreproblemer**.
- har eller nogensinde har haft **lunge- eller vejrtrækningsproblemer**.
- har hjerteproblemer, såsom hjertesvigt (som kan forårsage åndenød, vejrtrækningsbesvær, når du ligger ned, og hævede fødder eller ben) eller problemer med den måde, dit hjerte slår på. Din læge bør undersøge din hjertefunktion før og under behandling.
- har øjenproblemer, herunder blokering af den vene, der leder væske fra øjet (retinal veneokklusion) eller hævelse i øjet, som kan være forårsaget af væskeophobning (korieoretinopati).

Inden du tager Mekinist i kombination med dabrafenib, skal lægen vide, om du:

- **har haft en anden kræftform end malignt melanom eller NSCLC**, da du vil have en større risiko for at udvikle andre kræftformer end hudkræft, når du tager Mekinist.

Tal med lægen, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig.

Tilstande, som du skal holde øje med

Nogle personer, der tager Mekinist, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Det er nødvendigt, at du kender til vigtige symptomer, som du skal holde øje med.

Blødning

Indtagelse af Mekinist eller kombinationen af Mekinist og dabrafenib kan forårsage alvorlig blødning i hjernen, fordøjelsessystemet (såsom maven, endetarmen eller tarmen), lungeme og andre organer og kan medføre døden. Symptomerne kan være:

- hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- blod i afføringen eller sort afføring
- blod i urinen
- mavesmerter
- ophostning/opkastning af blod

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

Feber

Behandling med Mekinist eller med kombination af Mekinist og dabrafenib kan forårsage feber, men risikoen er størst, hvis du tager kombinationsbehandlingen (se også punkt 4). I nogle tilfælde kan personer med feber udvikle lavt blodtryk, svimmelhed eller andre symptomer.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får feber over 38 °C eller hvis du føler, at du er ved at få feber, mens du tager dette lægemiddel.

Hjerteproblemer

Mekinist kan give hjerteproblemer eller forværre allerede eksisterende hjerteproblemer (se også "Hjerteproblemer" i punkt 4) hos personer, der tager Mekinist i kombination med dabrafenib.

Fortæl det til lægen, hvis du har problemer med hjertet. Lægen vil foretage nogle undersøgelser for at kontrollere, om dit hjerte fungerer, som det skal, før og under behandlingen med dette lægemiddel. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler hjertebanken, galopperende hjerte, uregelmæssige hjerteslag, eller hvis du oplever svimmelhed, træthed, ørhed, åndenød eller hævelse i

benene. Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen beslutte at afbryde din behandling midlertidigt eller stoppe den helt.

Ændringer i din hud, som kan være tegn på ny hudkræft

Lægen vil undersøge din hud, inden du begynder at tage dette lægemiddel, og derefter regelmæssigt, så længe du tager det. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du bemærker nogen ændringer i din hud, mens du tager dette lægemiddel eller efter behandlingen (se også punkt 4).

Øjenproblemer

Du skal have undersøgt dine øjne af lægen, mens du tager dette lægemiddel.

Fortæl det omgående til lægen, hvis du får røde eller irriterede øjne, sløret syn, øjensmerter eller andre ændringer i synet under behandlingen (se også punkt 4).

Mekinist kan give øjenproblemer, herunder blindhed. Mekinist anbefales ikke, hvis du har haft blokade af den vene, som leder væske fra øjet (retinal veneokklusion). Fortæl det straks til lægen, hvis du under behandlingen får følgende symptomer på øjenproblemer: sløret syn, nedsat syn eller andre ændringer i synet, farvede prikker i synsfeltet eller ser haloer (uskarpe konturer omkring genstande). Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen beslutte at afbryde behandlingen midlertidigt eller stoppe den helt.

Leverproblemer

Mekinist alene eller i kombination med dabrafenib kan forårsage leverproblemer, som kan udvikle sig til alvorlige tilstande, såsom leverbetændelse og leversvigt, som kan være dødeligt. Lægen vil tjekke dig regelmæssigt. Tegn på, at din lever ikke fungerer ordentligt, kan være:

- manglende appetit
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)
- mørk urin
- hudkløe

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

Lunge- eller vejtrækningsproblemer

Fortæl det til lægen, hvis du har lunge- eller vejtrækningsproblemer, herunder vejtrækningsbesvær, som ofte er ledsaget af en tør hoste, åndenød og træthed. Lægen vil eventuelt sørge for, at du får kontrolleret din lungefunktion, inden du begynder at tage lægemidlet.

Muskelsmerter

Mekinist kan medføre nedbrydning af muskelvæv (rabdomyolyse). **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får nogen af disse symptomer:

- muskelsmerter
- mørk urin (som følge af nyreskader)

Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen beslutte at afbryde din behandling midlertidigt eller stoppe den helt.

➔ **Læs oplysningerne under “Alvorlige bivirkninger” i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

Hul i maven eller tarmen (perforation)

At tage Mekinist eller kombinationen af Mekinist og dabrafenib kan øge risikoen for at udvikle huller i tarmvæggen. Fortæl det straks til lægen, hvis du får kraftige mavesmerter.

Alvorlige hudreaktioner

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige hudreaktioner hos personer, der tog Mekinist i kombination med dabrafenib. Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker forandringer i huden (se punkt 4 for symptomer du bør være opmærksom på).

En inflammatorisk sygdom, der primært påvirker hud, lunger, øjne og lymfeknuder

En inflammatorisk sygdom, der primært påvirker hud, lunger, øjne og lymfeknuder (sarkoidose). Almindelige symptomer på sarkoidose kan omfatte hoste, åndenød, hævede lymfeknuder, synsforstyrrelser, feber, træthed, smerter og hævelse i leddene og ømme knuder på huden. Fortæl det til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

Immunforsvaret

Mekinist i kombination med dabrafenib kan i sjældne tilfælde medføre en tilstand (hæmofagocytisk lymfohistiocytose, HLH), hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler, der kaldes histiocytter og lymfocytter. Symptomerne omfatter forstørret lever og/eller milt, hududslæt, forstørrede lymfeknuder, vejrtrækningsbesvær, tendens til blå mærker, nyreproblemer og hjerteproblemer. Fortæl det straks til lægen, hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt.

Tumorlyse syndrom

Hvis du oplever følgende symptomer, skal du straks fortælle det til lægen, da dette kan være tegn på en livstruende tilstand: kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkrampe, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinproduktion og træthed. Disse symptomer kan være forårsaget af en gruppe metaboliske komplikationer, der kan opstå under behandling af kræft, som er forårsaget af nedbrydningsprodukter fra døende kræftceller (tumorlyse syndrom eller TLS) og kan føre til ændringer i nyrefunktionen (se også punkt 4).

Børn og unge

Mekinist anbefales ikke til børn og unge, da virkningerne af Mekinist hos personer, der er yngre end 18 år, ikke kendes.

Brug af andre lægemidler sammen med Mekinist

Før du starter behandlingen: Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Hav en liste over de lægemidler, du tager, med dig, så du kan vise den til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, når du får et nyt lægemiddel.

Brug af Mekinist sammen med mad og drikke

Det er vigtigt at tage Mekinist på tom mave, da mad påvirker den måde, som lægemidlet optages i kroppen på (se punkt 3).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Mekinist anbefales ikke under graviditet.

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Mekinist kan skade det ufødte barn.
- Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en sikker præventionsmetode (svangerskabsforebyggende middel), mens du tager Mekinist, og i mindst 16 uger efter at du er holdt op med at tage det.
- Svangerskabsforebyggende lægemidler, der indeholder hormoner (fx tabletter, injektioner eller plastre), vil muligvis ikke være sikre, hvis du tager Mekinist sammen med dabrafenib. Det er nødvendigt, at du bruger en anden sikker svangerskabsforebyggende metode, så du ikke bliver gravid, mens du tager denne kombination af lægemidler. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Mekinist.

Mekinist anbefales ikke under amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i Mekinist går over i modermælken.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du fortælle det til lægen. Det anbefales, at du ikke ammer, mens du tager Mekinist. Du og din læge vil sammen afgøre, om du skal tage Mekinist eller amme.

Frugtbarhed – både mænd og kvinder

Mekinist kan nedsætte frugtbarheden hos både mænd og kvinder.

Indtagelse af Mekinist sammen med dabrafenib: Dabrafenib kan muligvis nedsætte mænds frugtbarhed permanent. Derudover kan mænd, som tager dabrafenib, have nedsat sædkvalitet (nedsat antal sædceller), og deres sædkvalitet bliver muligvis ikke normal igen, efter de er holdt op med at tage dette lægemiddel.

Inden du påbegynder behandlingen med dabrafenib, så tal med lægen om dine muligheder for at forbedre dine chancer for at få børn i fremtiden.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har flere spørgsmål om virkningen af dette lægemiddel på fertiliteten.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mekinist kan give bivirkninger, der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du føler dig træt eller svag, hvis du har problemer med dit syn, eller hvis dit energiniveau er lavt.

Beskrivelser af disse bivirkninger kan findes i andre afsnit (se punkt 2 og 4). Læs alle oplysninger i denne indlægsseddel for at få vejledning.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om noget. Din sygdom, dine symptomer og din behandlingssituation kan også påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Mekinist indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Mekinist

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Dosis

Den anbefalede dosis af Mekinist, enten alene eller i kombination med dabrafenib, er én tablet på 2 mg en gang daglig. Den anbefalede dosis af dabrafenib, når det anvendes i kombination med Mekinist, er 150 mg to gange dagligt.

Lægen kan beslutte at nedsætte dosis, hvis du får bivirkninger.

Tag ikke mere Mekinist, end lægen har foreskrevet, da det kan øge risikoen for at få bivirkninger.

Sådan skal du tage Mekinist

Synk tabletten hel med et helt glas vand.

Tag Mekinist en gang om dagen på tom mave (mindst 1 time før et måltid eller mindst 2 timer efter et måltid). Dette betyder, at:

- du skal vente mindst 1 time, før du spiser efter du har taget Mekinist.
- du skal vente mindst 2 timer efter du har spist, før du tager Mekinist.

Tag Mekinist på omtrent samme tidspunkt hver dag.

Hvis du har taget for meget Mekinist

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har taget for mange Mekinist-tabletter. Vis dem Mekinist-pakningen og denne indlægsseddel, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Mekinist

Hvis den glemte dosis skulle være taget for mindre end 12 timer siden, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det.

Hvis den glemte dosis skulle være taget for mere end 12 timer siden, skal du springe den dosis over og tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter med at tage dine tabletter på de sædvanlige tidspunkter, som du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Mekinist

Tag Mekinist, så længe som lægen foreskriver. Hold ikke op med at tage Mekinist, medmindre lægen foreskriver det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sådan skal du tage Mekinist i kombination med dabrafenib

- Tag Mekinist i kombination med dabrafenib nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Du må ikke ændre din dosis eller stoppe med at tage Mekinist eller dabrafenib, medmindre lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken beder dig om det.
- Tag **Mekinist en gang dagligt**, og tag **dabrafenib to gange dagligt**. Det kan være en god idé, at du vænner dig til at tage begge lægemidler på samme tid hver dag. Mekinist skal **enten** tages sammen med morgendosen af dabrafenib **eller** aftendosen af dabrafenib. Der skal være ca. 12 timer mellem dabrafenib-doserne.
- Tag Mekinist og dabrafenib på tom mave mindst en time før eller to timer efter et måltid. Tabletterne skal synkes hele med et helt glas vand.
- Hvis du glemmer at tage en dosis af Mekinist eller dabrafenib, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Erstat ikke glemte doser, og tag blot din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt:
 - Hvis der er mindre end 12 timer til din næste planlagte dosis af Mekinist, som tages en gang dagligt.
 - Hvis der er mindre end 6 timer til din næste planlagte dosis af dabrafenib, som tages to gange dagligt.
- Hvis du har taget for meget Mekinist eller dabrafenib, skal du straks kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Tag Mekinist-tabletterne og dabrafenib-kapslerne med dig, hvis det er muligt. Vis dem om muligt Mekinist- og dabrafenib-pakningerne med hver sin indlægsseddel.
- Hvis du får bivirkninger, kan lægen beslutte, at du skal tage en lavere dosis af Mekinist og dabrafenib. Tag doseme af Mekinist og dabrafenib nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Hjerteproblemer

Mekinist kan påvirke, hvor godt dit hjerte pumper blod. Der er større sandsynlighed for, at dette påvirker personer, der i forvejen har et hjerteproblem. Det vil løbende blive kontrolleret, om du har hjerteproblemer, mens du tager Mekinist. Tegn og symptomer på hjerteproblemer omfatter:

- hjertebanken, galopperende hjerte eller uregelmæssige hjerteslag
- svimmelhed
- træthed
- følelse af ørthed

- åndenød
- hævelse i benene.

Fortæl det hurtigst muligt til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer – både hvis de optræder for første gang, eller hvis de bliver værre.

Forhøjet blodtryk

Mekinist kan give eller forværre allerede eksisterende højt blodtryk (hypertension). Lægen eller sygeplejersken vil måle dit blodtryk under din behandling med Mekinist. Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du får forhøjet blodtryk, hvis dit høje blodtryk forværres eller hvis du har alvorlig hovedpine, føler dig svimmel eller ør.

Blødningsproblemer

Mekinist kan give alvorlige blødningsproblemer, specielt i din hjerne eller mave. Hvis du oplever unormale tegn på blødning, skal du straks kontakte lægen eller sygeplejersken. Tegn på blødning kan omfatte:

- hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- ophostning af blod eller blodklumper
- opkastning med blod eller som ligner ”kaffegrums”
- rød afføring eller sort afføring, som kan ligne tjære.

Øjenproblemer (synsproblemer)

Mekinist kan give øjenproblemer. Mekinist anbefales ikke, hvis du har eller har haft en blokering af den vene, der fører blodet væk fra øjet (retinal veneokklusion). Lægen vil måske henvise dig til en øjenundersøgelse, før du begynder at tage Mekinist, og mens du tager det. Lægen vil måske stoppe din behandling med Mekinist eller henvise dig til en specialist, hvis du udvikler tegn og symptomer på øjenproblemer, der omfatter:

- nedsat syn
- røde eller irriterede øjne
- farvede prikker i dit synsfelt
- haloer (ser uskarpe konturer omkring genstande)
- sløret syn.

Forandringer i huden

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige hudreaktioner hos personer, der tog Mekinist i kombination med dabrafenib (hyppigheden er ukendt). Hvis du bemærker noget af følgende:

- rødlige pletter på kroppen, der er cirkulære eller skydeskiveformet med centrale blærer. Afskallet hud. Sår i munden, halsen, kønsorganerne og øjnene. Disse alvorlige hududslæt kan følge efter udbrud af feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom).
- udbredt udslæt, feber og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddel overfølsomhedssyndrom).

➔ **stop med at tage lægemidlet og søg lægehjælp med det samme.**

Op til 3 ud af 100 personer, der tager Mekinist i kombination med dabrafenib, kan udvikle en anden form for hudkræft, der kaldes *kutant pladecellekarcinom (cuSCC)*. Andre kan udvikle en form for hudkræft, der kaldes *basalcellekarcinom (BCC)*. Normalt forbliver disse hudændringer på et begrænset område og kan fjernes ved operation, og behandlingen med Mekinist og dabrafenib kan fortsættes uden afbrydelse.

Nogle personer, der tager Mekinist i kombination med dabrafenib, bemærker muligvis også, at der er opstået nye melanomer. Disse melanomer fjernes normalt ved operation, og behandlingen med Mekinist og dabrafenib kan fortsættes uden afbrydelse.

Lægen vil undersøge din hud, inden du begynder at tage dabrafenib, og derefter undersøge den igen en gang om måneden, så længe du tager dabrafenib, og i 6 måneder efter, at du er holdt op med at tage det. Det er for at se, om der er nye forekomster af hudkræft.

Lægen vil også undersøge dit hoved, hals, mund og lymfekirtler, og du vil regelmæssigt få foretaget scanninger af bryst- og maveområdet (kaldet CT-scanninger). Du vil muligvis også få taget blodprøver. Disse undersøgelser har til formål at kontrollere, om der udvikles andre former for kræft, herunder pladecellekarcinom, inde din krop. En gynækologisk undersøgelse (for kvinder) og en anal undersøgelse anbefales også ved behandlingens start og afslutning.

Mekinist, som monoterapi eller i kombination med dabrafenib, kan give udslæt eller aknelignende udslæt. Følg lægens anvisninger for, hvad du kan gøre for at hjælpe med at undgå udslæt. Fortæl det hurtigst muligt til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af disse symptomer for første gang, eller hvis de bliver værre.

Kontakt straks lægen, hvis du får et alvorligt hududslæt med nogen af følgende symptomer: blærer på huden, blærer eller sår i munden, afskalning af huden, feber, rødme eller hævelse af dit ansigt eller dine fodsåler.

Fortæl det hurtigst muligt til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen form for hududslæt, eller hvis du har et udslæt, der bliver værre.

Muskelsmerter

Mekinist kan medføre nedbrydning af musklerne (rabdomyolyse). Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nye eller forværrede symptomer, herunder:

- muskelsmerter
- mørk urin (på grund af skader i nyreme).

Lunge- og vejrtrækningsproblemer

Mekinist kan give betændelse i lungerne (pneumonitis eller interstitiel lungesygdom). Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nye eller forværringer af symptomer på lunge- eller vejrtrækningsproblemer, herunder:

- åndenød
- hoste
- træthed

Immunforsvaret

Hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt, skal du straks fortælle det til lægen. Disse kan være tegn på en tilstand, hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler af typen histiocytter og lymfocytter, der kan forårsage forskellige symptomer (hæmfagocytisk lymfohistiocytose), se punkt 2 (hyppighed sjælden).

Tumorlyse syndrom

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever følgende symptomer: kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme, muskelkramper, krampeanfald, uklar urin, nedsat urinproduktion og træthed. Disse kan være tegn på en tilstand, der skyldes en hurtig nedbrydning af kræftceller, som hos nogle mennesker kan være dødelig (tumorlyse syndrom eller TLS), se punkt 2 (hyppighed ikke kendt).

Bivirkninger hos patienter, der tager Mekinist alene

Bivirkninger, som du kan få, når du tager Mekinist alene:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- forhøjet blodtryk (hypertension)
- blødninger forskellige steder i kroppen, som kan være lette eller alvorlige
- hoste
- åndenød
- diarré
- kvalme, opkastning
- forstoppelse

- mavesmerter
- mundtørhed
- hududslæt, aknelignende udslæt, rødme i ansigtet, tør eller kløende hud (se også “Forandringer i huden” tidligere i punkt 4)
- usædvanligt hårtab eller udtynding af håret
- manglende energi eller en følelse af svaghed eller træthed
- hævede hænder eller fødder (perifert ødem)
- feber

Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- unormale blodprøveresultater for leverfunktionen

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- betændelse i hårsækkene i huden
- neglelidelser, fx forandringer i neglelejet, neglesmerter, betændte og hævede neglebånd
- hudinfektion (cellulitis)
- hududslæt med pusfyldte blærer (se også “Forandringer i huden” tidligere i punkt 4)
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- dehydrering (vand- eller væskemangel)
- sløret syn
- hævelse omkring øjnene
- synsproblemer (se også “Øjenproblemer (synsproblemer)” tidligere i punkt 4)
- ændringer i, hvordan hjertet pumper blod (dårlig funktion af venstre hjertekammer) (se også “Hjerteproblemer” tidligere i punkt 4)
- puls (hjerterefrekvens), der er under det normale interval, og/eller nedsat puls
- lokal vævshævelse
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i lungerne (pneumonitis eller interstitiel lungesygdom)
- ømhed eller blærer i munden, inflammation i slimhinderne
- hudrødme, sprukken eller revnet hud
- røde, smertefulde hænder og fødder
- hævelse af ansigtet
- betændelse i slimhinder
- følelse af svaghed
- nerveproblemer, som kan medføre smerter, tab af følesans eller prikken i hænder og fødder og/eller muskelsvaghed (perifer neuropati)

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi), unormalt niveau af kreatinkinase, som er et enzym, der primært findes i hjertet, hjernen og skeletmusklerne

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- hævelse i øjet forårsaget af væskeophobning (korieoretinopati) (se også “Øjenproblemer (synsproblemer)” tidligere i punkt 4)
- hævelse af nerverne i øjets bagre del (papilødem) (se også “Øjenproblemer (synsproblemer)” tidligere i punkt 4)
- løsgørelse af den lysfølsomme membran på bagsiden af øjet (nethinden) fra dens understøttende lag (nethindeløsning) (se også “Øjenproblemer (synsproblemer)” tidligere i punkt 4)
- blokering af den vene, der fører blodet væk fra øjet (retinal veneokklusion) (se også “Øjenproblemer (synsproblemer)” tidligere i punkt 4)
- hjertet pumper mindre effektivt, hvilket giver åndenød, udtalt træthed og hævede ankler og ben (hjertesvigt)
- et hul i maven eller tarmene

- inflammation i tarmene (colitis)
- nedbrydning af muskelvæv, hvilket kan give muskelsmerter og nyreskade (rabdomyolyse)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- uregelmæssig hjerterytme (atrioventrikulært blok)

Bivirkninger, når Mekinist og dabrafenib tages sammen

Når du tager Mekinist og dabrafenib sammen, kan du måske få en hvilken som helst af de bivirkninger, der er angivet ovenfor, omend hyppigheden kan ændre sig (hyppigere eller sjældnere).

Du kan også få **yderligere bivirkninger, fordi du tager dabrafenib** samtidig med Mekinist, se nedenfor.

Fortæl det hurtigst muligt til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer – enten for første gang, eller hvis de bliver værre.

Læs indlægssedlen for dabrafenib med oplysninger om de bivirkninger, du kan få ved at tage dette lægemiddel.

De bivirkninger, du måske vil få, når du tager Mekinist i kombination med dabrafenib, er følgende:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- betændelse i næse og hals
- nedsat appetit
- hovedpine
- svimmelhed
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- blødninger forskellige steder i kroppen, som kan være lette eller alvorlige (hæmoragi)
- hoste
- mavesmerter
- forstoppelse
- diarré
- kvalme, opkastning
- udslæt, tør hud, kløe, hudrødme
- ledsmerter, muskelsmerter eller smerter i hænder eller fødder
- ufrivillige muskelsammentrækninger
- manglende energi, svaghed
- kulderystelser
- hævede hænder eller fødder (perifert ødem)
- feber
- influenzalignende symptomer

Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- unormale blodprøveresultater for leverfunktionen

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- urinvejsinfektion
- hudreaktioner, herunder betændelse i huden (cellulitis), betændelse i hudens hårsække, negleforandringer såsom forandringer i neglelejet, neglesmerter, betændte og hævede neglebånd, hududslæt med pusfyldte blærer, kutant pladecellekarcinom (en form for hudkræft), papillom (en form for hudtumor, som normalt ikke er farlig), vortelignende vækster, øget følsomhed af huden over for solen (se også "Forandringer i huden" tidligere i punkt 4)
- dehydrering (vand- eller væskemangel)
- sløret syn, synsproblemer, betændelse i øjet (uveitis)

- nedsættelse af hjertets pumpeevne
- lavt blodtryk (hypotension)
- lokal vævshævelse
- åndenød
- mundtørhed
- ømhed eller blærer i munden, inflammation i slimhinder
- aknelignende problemer
- fortykkelse af det yderste hudlag (hyperkeratose), tykke, skællede eller skorpede pletter på huden (aktinisk keratose), sprukken eller revnet hud
- kraftig svedproduktion, nattesved
- usædvanligt hårtab eller udtynding af håret
- røde, smertefulde hænder og fødder
- inflammation i fedtlaget under huden (panniculitis)
- betændelse af slimhinder
- hævelse af ansigtet
- nerveproblemer, som kan medføre smerter, tab af følesans eller prikken i hænder og fødder og/eller muskelsvaghed (perifer neuropati)

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- lavt antal hvide blodlegemer
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi), blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne) og en type hvide blodlegemer (leukopeni)
- lavt indhold af natrium (hyponatriæmi) eller fosfat (hypofosfatæmi) i blodet
- højt blodsukker
- stigning i kreatinkinase, et enzym, der hovedsageligt findes i hjertet, hjernen og skeletmuskulaturen
- stigning i nogle stoffer (enzym), som produceres af leveren

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- fremkomst af ny hudkræft (melanom)
- stilkevorter (*skin tags*)
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- øjenforandringer, herunder hævelse i øjet forårsaget af udsivning af væske (korieoretinopati), løsning af den lysfølsomme membran bagerst i øjet (nethinden) fra dens understøttende lag (nethindeløsning) og hævelse omkring øjnene
- puls (hjerterefrekvens), der er under det normale interval og/eller nedsat puls
- inflammation (betændelseslignende tilstand) i lungerne (pneumonitis)
- betændelse i bugspytkirtlen
- inflammation i tarmene (colitis)
- nyresvigt
- inflammation i nyrene
- inflammatorisk sygdom, der primært påvirker hud, lunger, øjne og lymfeknuder (sarkoidose)
- uregelmæssig hjerterytme (atrioventrikulært blok)
- hævede, smertefulde, røde til mørke rødliga hudpletter eller sår, som hovedsageligt ses på arme, ben, ansigt og hals, med feber (tegn på akut febril neutrofil dermatose)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer):

- et hul (perforation) i maven eller tarmene

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- inflammation i hjertemusklen (myokarditis), hvilket kan medføre kortåndethed, feber, hjertebanken og brystsmerter
- betændt, skællende hud (eksfoliativ dermatitis)
- hudreaktioner lokaliseret i tatoveringer

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys og fugt.
Hold beholderen tæt tillukket med tørremidlet indeni (lille cylinderformet beholder).

Før åbning: Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.
Efter åbning: Opbevares ved temperaturer ikke højere end 30 °C. Skal bruges inden for 30 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mekinist indeholder:

- Aktivt stof: trametinib. Hver filmovertrukken tablet indeholder trametinibdimethylsulfoxid svarende til 0,5 mg eller 2 mg trametinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tablet: mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), hypromellose (E464), croscarmellosenatrium (E468), magnesiumstearat (E470b), natriumlaurylsulfat og kolloid silica (E551).
 - Filmovertræk: hypromellose (E464), titandioxid (E171), polyethylenglycol, gul jernoxid (E172) (0,5 mg tabletter), polysorbat 80 (E433) og rød jernoxid (E172) (2 mg tabletter).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne 0,5 mg Mekinist-tabletter er gule, bikonvekse, med modificeret oval form og virksomhedens logo påtrykt på den ene side og "TT" på den anden side.

De filmovertrukne 2 mg Mekinist-tabletter er lyserøde, runde, bikonvekse med virksomhedens logo påtrykt på den ene side og "LL" på den anden side.

De filmovertrukne tabletter leveres i uigennemsigtige, hvide plastikbeholdere med plastiklåg med gevind. Hver beholder indeholder enten 7 eller 30 tabletter.

Beholderen indeholder også et tørremiddel bestående af silicagel i en lille cylinderformet beholder. Tørremidlet skal forblive i beholderen og må ikke spises.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

Glaxo Wellcome, S.A.

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

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.