

ANHANG I
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten
Mekinist 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 0,5 mg Trametinib.

Mekinist 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 2 mg Trametinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten

Gelbe, annähernd ovale, bikonvexe Filmtabletten, ungefähr 5,0 x 9,0 mm, mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und „TT“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Mekinist 2 mg Filmtabletten

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten, ungefähr 7,6 mm, mit dem Firmenlogo auf der einen Seite und „LL“ auf der gegenüberliegenden Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melanom

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1).

Adjuvante Melanom-Behandlung

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion.

Nicht-kleinzeliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzellem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trametinib, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Dabrafenib, beträgt 2 mg einmal täglich. Die empfohlene Dabrafenib-Dosis in Kombination mit Trametinib beträgt 150 mg zweimal täglich.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, dass Patienten die Behandlung mit Trametinib so lange weiterführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (siehe Tabelle 2). In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität.

Vergessene Dosen

Falls eine Trametinib-Dosis vergessen wurde, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt.

Falls eine Dabrafenib-Dosis vergessen wurde, sollte bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib die Dabrafenib-Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 6 Stunden beträgt.

Dosisanpassungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktionen, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein (siehe Tabellen 1 und 2).

Bezüglich der Nebenwirkungen kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) oder Auftreten neuer primärer Melanome werden keine Dosisreduktionen empfohlen (weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib).

Tabelle 1 Empfohlene Dosisreduktionen

Dosisstufe	Trametinib-Dosis bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib	Dabrafenib-Dosis* nur bei Anwendung in Kombination mit Trametinib
Anfangsdosis	2 mg einmal täglich	150 mg zweimal täglich
Erste Dosis-Reduktion	1,5 mg einmal täglich	100 mg zweimal täglich
Zweite Dosis-Reduktion	1 mg einmal täglich	75 mg zweimal täglich
Dritte Dosis-Reduktion (nur Kombination)	1 mg einmal täglich	50 mg zweimal täglich
Eine Reduktion der Trametinib-Dosis unter 1 mg einmal täglich wird weder für die Monotherapie noch in Kombination mit Dabrafenib empfohlen. Eine Reduktion der Dabrafenib-Dosis unter 50 mg zweimal täglich in Kombination mit Trametinib wird nicht empfohlen.		
* Dosierungsangaben für die Dabrafenib-Monotherapie siehe Fachinformation von Dabrafenib, Dosierung und Art der Anwendung		

**Tabelle 2 Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der Nebenwirkungen
(ausgenommen Pyrexie)**

Grad (CTCAE)*	Empfohlene Dosisanpassungen für Trametinib bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.

* Einteilung des Schweregrades klinischer Nebenwirkungen nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)"

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen unter Kontrolle sind, kann eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Dosisanpassungsschema wie bei der Reduktion erwogen werden. Die Trametinib-Dosis darf 2 mg einmal täglich nicht überschreiten.

Pyrexie

Wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38^{\circ}\text{C}$ beträgt, sollte die Therapie unterbrochen werden (Trametinib bei Monotherapie und sowohl Trametinib als auch Dabrafenib bei Gabe in Kombination). Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Trametinib oder sowohl mit Trametinib als auch mit Dabrafenib bei Gabe in Kombination sollte wieder aufgenommen werden, wenn der Patient für mindestens 24 Stunden symptomfrei ist, entweder (1) in der gleichen Dosisstufe oder (2) um eine Dosisstufe reduziert, wenn die Pyrexie rezidivierend ist und/oder von anderen schwerwiegenden Symptomen wie Dehydratation, Hypotonie oder Nierenversagen begleitet war.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Ausnahmen bezüglich Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen (bei denen nur die Dosis eines der beiden Arzneimittel reduziert werden muss)

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, muss vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF [left ventricular ejection fraction])/Linksventrikuläre Dysfunktion

Die Behandlung mit Trametinib sollte bei asymptomatischen Patienten mit einer absoluten Verringerung der LVEF um > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert und einer Auswurffraktion unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Wenn die LVEF sich wieder normalisiert hat, kann die Behandlung mit Trametinib unter sorgfältiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, die Dosis sollte jedoch um eine Stufe reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion vom Grad 3 oder 4 oder bei ausbleibender Verbesserung einer klinisch signifikanten Verringerung der LVEF innerhalb von 4 Wochen sollte Trametinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Netzhautvenenverschluss (RVO [retinal vein occlusion]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [retinal pigment epithelial detachment])

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Bei Patienten mit der Diagnose eines RVO sollte die Behandlung mit Trametinib, sowohl als Monotherapie als auch bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib dauerhaft abgesetzt werden. Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das unten in der Tabelle 3 beschriebene Dosismodifikationsschema für Trametinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3 Empfohlene Dosismodifikationen für Trametinib bei RPED

RPED vom Grad 1	Fortsetzung der Behandlung mit monatlicher Untersuchung der Netzhaut bis zum Abklingen. Wenn sich die RPED verschlechtert, sind die unten angegebenen Anweisungen zu befolgen und die Behandlung mit Trametinib für bis zu 3 Wochen zu unterbrechen.
RPED der Grade 2 bis 3	Unterbrechung der Behandlung mit Trametinib für bis zu 3 Wochen.
RPED der Grade 2 bis 3, die sich auf die Grade 0 bis 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Wiederaufnahme der Behandlung mit Trametinib in einer niedrigeren Dosis (um 0,5 mg reduziert) oder Absetzen von Trametinib bei Patienten, die 1 mg Trametinib täglich einnehmen.
RPED der Grade 2 bis 3, die sich nicht mindestens auf Grad 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Dauerhaftes Absetzen von Trametinib.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Die Behandlung mit Trametinib muss ausgesetzt werden bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden. Bei ILK oder Pneumonitis ist bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; daher kann die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden. Trametinib, als Monotherapie oder bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib, sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die verfügbaren Daten einer klinischen Pharmakologie-Studie weisen auf einen geringen Einfluss mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörungen auf die Trametinib-Exposition hin (siehe Abschnitt 5.2). Trametinib, als Monotherapie oder bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib, sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten nicht-kaukasischer Abstammung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib bei Patienten nicht-kaukasischer Abstammung ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren können jedoch häufigere Dosisanpassungen (siehe Tabellen 1 und 2 weiter oben) erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib Tabletten bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Studien an juvenilen Tieren haben unerwünschte Wirkungen von Trametinib gezeigt, die nicht bei erwachsenen Tieren beobachtet worden sind (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Trametinib sollte mit einem vollen Glas Wasser eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerdrückt werden und sie sollten nicht zusammen mit Nahrung eingenommen werden, sondern mindestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit.

Es wird empfohlen, die Dosis von Trametinib jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen. Bei kombinierter Einnahme von Trametinib und Dabrafenib sollte die einmal tägliche Trametinib-Dosis jeden Tag zur gleichen Zeit und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Dabrafenib-Dosis eingenommen werden.

Falls ein Patient nach Einnahme von Trametinib erbrechen muss, soll der Patient die Dosis nicht nochmals einnehmen, sondern die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Für Hinweise zur Anwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe die Fachinformation von Dabrafenib.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird, muss vor Einleitung der Kombinationsbehandlung die Fachinformation von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Dabrafenib-Behandlung siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Bestimmung des BRAF-V600-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

Trametinib-Monotherapie im Vergleich zu einem BRAF-Inhibitor

Die Trametinib-Monotherapie wurde nicht in einer klinischen Studie mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem malignem Melanom und der BRAF-V600-Mutation verglichen. Basierend auf Vergleichen zwischen Studien erscheinen die Daten zum Gesamt-Überleben und zum progressionsfreien Überleben eine ähnliche Wirksamkeit von Trametinib im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren zu zeigen; bei mit Trametinib behandelten Patienten waren die Gesamt-Ansprechraten jedoch niedriger als bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit Melanom, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Trametinib und Dabrafenib bei Patienten deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb sollten in dieser mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Population andere Behandlungsoptionen vor der Behandlung mit der Kombination in Betracht gezogen werden. Die Behandlungssequenz nach Progression unter einem BRAF-Inhibitor ist nicht etabliert.

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten.

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Fälle von cuSCC (einschließlich Keratoakanthom) wurden bei mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Fälle von cuSCC können mittels dermatologischer Exzision behandelt werden und erfordern keine Anpassung der Behandlung. Siehe Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4).

Neue primäre Melanome

Über Fälle neu aufgetretener primärer Melanome wurde bei mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Neu aufgetretene primäre Melanome können mittels dermatologischer Exzision behandelt werden und erfordern keine Anpassung der Behandlung. Siehe Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4).

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Auf Basis des Wirkmechanismus kann Dabrafenib in Gegenwart von RAS-Mutationen das Risiko für nicht-kutane maligne Erkrankungen erhöhen. Zur Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib siehe Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4). Bei malignen Erkrankungen mit positiver RAS-Mutation ist keine Dosisanpassung von Trametinib bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib erforderlich.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und tödlich verlaufende Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten (< 75 000) nicht ermittelt, da diese Patienten in den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe einer antithrombotischen Therapie oder von Antikoagulanzien erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten wie klinisch indiziert behandelt werden.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde bei Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 bis 5 Monate.

Trametinib sollte bei Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, Herzinsuffizienz der Schweregrade II, III oder IV gemäß der Einteilung der „New York Heart Association“, akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate, klinisch signifikanten unkontrollierten Arrhythmien und nicht eingestelltem Bluthochdruck wurden in den klinischen Studien ausgeschlossen; die Sicherheit der Anwendung in dieser Population ist daher nicht bekannt. Die LVEF sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Dosisanpassungen).

Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, wurde gelegentlich über akute, schwere linksventrikuläre Dysfunktion infolge einer Myokarditis berichtet. Bei Absetzen der Behandlung wurde eine vollständige Wiederherstellung beobachtet. Ärzte sollten wachsam sein

bezüglich der Möglichkeit einer Myokarditis bei Patienten, die kardiale Anzeichen oder Symptome neu entwickeln oder bei denen sich diese verschlechtern.

Pyrexie

Über Pyrexie wurde in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe auch Fachinformation von Dabrafenib, Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, kann eine Pyrexie von schwerem Rigor, Dehydrierung und niedrigem Blutdruck, der in einigen Fällen zu akuter Niereninsuffizienz führen kann, begleitet sein.

Die Therapie (Trametinib bei Monotherapie und sowohl Trametinib als auch Dabrafenib bei Gabe in Kombination) sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38^{\circ}\text{C}$ beträgt (siehe Abschnitt 5.1). Im Falle eines Wiederauftretens kann die Therapie auch beim ersten Symptom einer Pyrexie unterbrochen werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für solche Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend sind. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann die Therapie erneut begonnen werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen oder Symptomen verbunden ist, sollte die Therapie in reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, sobald das Fieber abklingt und wie klinisch geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Bluthochdruck

Über Blutdruckerhöhungen wurde in Zusammenhang mit der Behandlung mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Trametinib gemessen und, soweit erforderlich, mittels Standardtherapie eingestellt werden.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

In einer Phase-III-Studie entwickelten 2,4 % (5/211) der Patienten unter der Monotherapie mit Trametinib eine ILK oder Pneumonitis, wobei bei allen fünf Patienten eine Hospitalisierung erforderlich war. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer ILK oder Pneumonitis betrug 160 Tage (Streubreite 60 bis 172 Tage). In den Studien MEK115306 und MEK116513 entwickelten < 1 % (2/209) beziehungsweise 1 % (4/350) der mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten eine Pneumonitis oder ILK (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Trametinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, ausgesetzt werden. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib kann die Dabrafenib-Therapie in unveränderter Dosis fortgesetzt werden.

Sehstörungen

Mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschließlich Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [*retinal pigment epithelial detachment*]) und Netzhautvenenverschluss (RVO [*retinal vein occlusion*]) können unter Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib auftreten. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem wurde in klinischen Studien bei Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, über Uveitis und Iridozyklitis berichtet.

Trametinib wird bei Patienten mit einem Netzhautvenenverschluss (RVO) in der Vorgeschichte nicht empfohlen. Die Sicherheit von Trametinib bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen RVO, einschließlich nicht kontrolliertem Glaukom oder erhöhtem Augeninnendruck, nicht eingestelltem Bluthochdruck, nicht eingestelltem Diabetes mellitus oder Hyperviskositäts- oder Hyperkoagulabilitätssyndromen in der Vorgeschichte ist nicht bestimmt worden.

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das Dosismodifikationsschema in der Tabelle 3 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle einer Uveitis-Diagnose soll die Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4) zu Rate gezogen werden. Bei Patienten, bei denen ein RVO diagnostiziert wurde, muss die Behandlung mit Trametinib dauerhaft abgesetzt werden. Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 60 % der Patienten in Monotherapie-Studien mit Trametinib und bei etwa 24 % der Patienten bei Anwendung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle war vom Grad 1 oder 2 und erforderte keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse ist bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib einnahmen, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen waren die Patienten in der Lage, Trametinib weiter einzunehmen. In schwereren Fällen waren Hospitalisierung, Unterbrechung oder dauerhaftes Absetzen von Trametinib oder der Kombination von Trametinib und Dabrafenib erforderlich. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert.

Nierenversagen

Über Nierenversagen wurde bei Patienten, die in klinischen Studien mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, berichtet. Siehe auch Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4).

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei Patienten, die in klinischen Studien mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, berichtet. Siehe auch Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4).

Hepatische Ereignisse

Nebenwirkungen in Bezug auf die Leberfunktion sind in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle vier Wochen zu kontrollieren. Danach kann die Kontrolle der Leberfunktion weitergeführt werden wie klinisch indiziert.

Leberfunktionsstörungen

Da Metabolisierung und biliäre Exkretion die primären Eliminierungswege von Trametinib darstellen, sollte die Gabe von Trametinib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE)

Nach Gabe von Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib kann eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Trametinib und Dabrafenib müssen bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen

Bei der Anwendung einer Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie wurde vereinzelt von schweren kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) berichtet, welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome für SCARs auftreten, sollte die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib beendet werden.

Gastrointestinale Störungen

Es wurde bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib einnahmen, über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für gastrointestinale Perforation, einschließlich einer Vorgesichte von Divertikulitis, Metastasen des Gastrointestinaltrakts und gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko einer gastrointestinalen Perforation mit sich bringen, mit Vorsicht angewendet werden.

Sarkoidose

Es wurde bei Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, über Fälle von Sarkoidose berichtet. Betroffen waren vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten. In den meisten Fällen wurde die Behandlung mit Trametinib und Dabrafenib fortgesetzt. Wird die Diagnose Sarkoidose gestellt, sollte eine entsprechende Behandlung in Erwägung gezogen werden. Es ist wichtig, Sarkoidose nicht mit einem Fortschreiten der Grunderkrankung zu verwechseln.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beobachtet. Vorsicht ist geboten, wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird. Wenn HLH bestätigt wird, sollte die Gabe von Trametinib und Dabrafenib abgebrochen und die Behandlung von HLH eingeleitet werden.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Das Auftreten eines TLS, welches potenziell tödlich verlaufen kann, wurde mit der Verwendung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Risikofaktoren für TLS gehören eine hohe Tumorlast, eine bereits bestehende chronische

Niereninsuffizienz, Oligurie, Dehydratation, Hypotonie und saurer Urin. Patienten mit Risikofaktoren für TLS sollten engmaschig überwacht werden und eine prophylaktische Flüssigkeitszufuhr sollte erwogen werden. Das TLS sollte je nach klinischer Indikation umgehend behandelt werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Trametinib

Da Trametinib vorwiegend durch Deacetylierung mittels hydrolytischer Enzyme (z. B. Carboxylesterasen) verstoffwechselt wird, ist es unwahrscheinlich, dass seine Pharmakokinetik durch andere Arzneimittel über metabolische Wechselwirkungen beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2). Arzneimittelwechselwirkungen über diese hydrolytischen Enzyme können jedoch nicht ausgeschlossen werden und könnten die Trametinib-Exposition beeinflussen.

Trametinib ist ein Substrat des Efflux-Transportsystems P-gp *in vitro*. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine starke P-gp-Hemmung in der Leber zu erhöhten Trametinib-Konzentrationen führen kann, ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Trametinib mit Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von P-gp sind (z. B. Verapamil, Ciclosporin, Ritonavir, Chinidin, Itraconazol) Vorsicht geboten.

Wirkung von Trametinib auf andere Arzneimittel

Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass Trametinib die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel über eine Wechselwirkung mit CYP-Enzymen oder Transportsystemen beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2). Trametinib kann eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten (z. B. Pitavastatin) im Darm zur Folge haben, die durch eine versetzte Gabe (2 Stunden Abstand) dieser Arzneimittel und Trametinib minimiert werden kann.

Basierend auf klinischen Daten ist kein Wirksamkeitsverlust hormoneller Kontrazeptiva zu erwarten, wenn sie gleichzeitig mit einer Trametinib-Monotherapie angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kombination mit Dabrafenib

Bei Anwendung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Dabrafenib zu Wechselwirkungen.

Einfluss von Nahrung auf Trametinib

Die Patienten sollten Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib wegen des Einflusses von Nahrung auf die Resorption von Trametinib mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter sind anzulegen, wirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Trametinib und für 16 Wochen nach Behandlungsende anzuwenden.

Die Anwendung mit Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern; daher sollten andere Verhütungsmethoden wie eine Barrieremethode angewendet werden, wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib angewendet wird. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien mit Trametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Trametinib sollte schwangeren Frauen nicht gegeben werden. Wenn Trametinib während der Schwangerschaft angewendet wird, oder wenn die Patientin während der Einnahme von Trametinib schwanger wird, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trametinib in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen, kann ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Trametinib sollte stillenden Müttern nicht gegeben werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen oder ob die Behandlung mit Trametinib zu unterbrechen ist, wobei sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden soll.

Fertilität

Es liegen für Trametinib keine Daten am Menschen vor, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Dabrafenib. An Tieren wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt, es wurden jedoch Nebenwirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Trametinib kann die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen.

Männliche Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einnehmen

Bei Tieren, denen Dabrafenib gegeben wurde, wurden Wirkungen auf die Spermatogenese beobachtet. Männliche Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trametinib hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, Tätigkeiten zu verrichten, die Urteilsvermögen, motorische oder kognitive Fertigkeiten erfordern, in Betracht gezogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass das mögliche Auftreten von Müdigkeit, Schwindel und Augenbeschwerden diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Sicherheit von Trametinib als Monotherapie basiert auf der integrierten Sicherheitspopulation von 329 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, die mit Trametinib 2 mg einmal täglich in den Studien MEK114267, MEK113583 und MEK111054 behandelt wurden. 211 dieser Patienten wurden in der randomisierten offenen Phase-III-Studie MEK114267 (METRIC) mit Trametinib gegen Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 20\%$) unter Trametinib waren Hautausschlag, Durchfall, Fatigue, peripheres Ödem, Übelkeit und akneiforme Dermatitis.

Die Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde anhand der integrierten Sicherheitspopulation von 1 076 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion (adjuvante Therapie) und fortgeschrittenem NSCLC, die mit 2 mg Trametinib einmal täglich und mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich behandelt wurden, beurteilt. Bei 559 dieser

Patienten wurde die Kombination in zwei randomisierten Phase-III-Studien, MEK115306 (COMBI-d) und MEK116513 (COMBI-v) gegen Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eingesetzt, 435 Patienten wurden zur adjuvanten Behandlung von Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion in der randomisierten Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) mit der Kombination behandelt, und 82 Patienten wurden in der mehr-kohortigen, nicht-randomisierten Phase-II-Studie BRF113928 mit der Kombination gegen NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (Inzidenz $\geq 20\%$) waren: Pyrexie, Fatigue, Übelkeit, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Arthralgie und Hautausschlag.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die aus klinischen Studien und der Überwachung nach der Markteinführung im Zusammenhang mit Trametinib berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend für die Trametinib-Monotherapie (Tabelle 4) und Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (Tabelle 5) tabellarisch aufgeführt.

Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet.

Zur Einteilung der Häufigkeiten wurde folgende Konvention zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1\,000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$
Sehr selten	$< 1/10\,000$
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Kategorien wurden auf Basis der absoluten Häufigkeiten in den klinischen Studien zugeordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4 Nebenwirkungen unter Trametinib-Monotherapie

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Follikulitis
		Nagelbettentzündung
		Zellulitis
		Pustulärer Hautausschlag
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie)
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Periorbitales Ödem
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Papillenödem
		Netzhautablösung
		Netzhautvenenverschluss

Herzerkrankungen	Häufig	Linksventrikuläre Dysfunktion Verringerte Auswurffraktion Bradykardie
	Gelegentlich	Herzinsuffizienz
	Nicht bekannt	Atrioventrikulärer Block ^b
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck Hämorrhagie ^c
	Häufig	Lymphödem
	Gelegentlich	Husten Atemnot
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Pneumonitis
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung
	Sehr häufig	Durchfall Übelkeit Erbrechen Verstopfung Bauchschmerzen Mundtrockenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Stomatitis
	Gelegentlich	Gastrointestinale Perforation Kolitis
	Sehr häufig	Hautausschlag Akneiforme Dermatitis Trockene Haut Juckreiz Haarausfall
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Erythem Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom Hautfissuren Aufgesprungene Haut
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
	Sehr häufig	Fatigue Peripheres Ödem Pyrexie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Gesichtssödem Schleimhautentzündung Asthenie

Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut
^a Kann mit Symptomen wie Fieber, Hautausschlag, Erhöhungen der Lebertransaminasen und Sehstörungen einhergehen.		
^b einschließlich kompletter atrioventrikulärer Block.		
^c Ereignisse beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Nasenbluten, Blut im Stuhl, Zahnfleischblutung, Hämaturie und Rektum-, Hämorrhoiden-, Magen-, Vaginal-, Bindehaut-, intrakranielle und postoperative Blutungen.		

Tabelle 5 Nebenwirkungen unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
		Harnwegsinfekt
		Zellulitis
		Follikulitis
		Nagelbettentzündung
	Häufig	Pustulärer Hautausschlag
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom ^a
		Papillom ^b
		Seborrhoische Keratose
	Gelegentlich	Neues primäres Melanom ^c
		Akrochordon (Saitenwarze)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Neutropenie
		Anämie
		Thrombozytopenie
		Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ^d
		Sarkoidose
	Selten	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
		Dehydratation
		Hyponatriämie
		Hypophosphatämie
	Nicht bekannt	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Tumorlyse-Syndrom
	Häufig	Kopfschmerz Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie)
		Verschwommenes Sehen
		Sehstörung
		Uveitis
	Gelegentlich	Chorioretinopathie Netzhautablösung Periorbitales Ödem

Herzerkrankungen	Häufig	Verringerte Auswurffraktion
	Gelegentlich	Atrioventrikulärer Block ^e
	Nicht bekannt	Bradykardie Myokarditis
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck Hämorrhagie ^f
	Häufig	Niedriger Blutdruck Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Atemnot
	Gelegentlich	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^g Verstopfung Durchfall Übelkeit Erbrechen
		Mundtrockenheit Stomatitis
		Pankreatitis Kolitis
		Selten
		Gastrointestinale Perforation
	Häufig	Trockene Haut Juckreiz Hautausschlag Erythem ^h
		Akneiforme Dermatitis Aktinische Keratose Nachtschweiß Hyperkeratose Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom Hautläsion Hyperhidrose Pannikulitis Hautfissuren Photosensitivität
		Gelegentlich
		Akute febrile neutrophile Dermatose Stevens-Johnson-Syndrom
		Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
		Generalisierte exfoliative Dermatitis
		Tattoo-assoziierte Hautreaktionen
		Nicht bekannt
		Arthralgie Myalgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe ⁱ
		Gelegentlich
		Nierenversagen Nephritis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue	
		Schüttelfrost	
		Asthenie	
		Peripheres Ödem	
		Pyrexie	
		Grippeartige Erkrankung	
	Häufig	Schleimhautentzündung Gesichtsödem	
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase Anstieg der Aspartat-Aminotransferase	
		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	
	Häufig	Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase	
		Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut	
Das Sicherheitsprofil aus MEK116513 ist im Allgemeinen ähnlich dem aus MEK115306 mit den folgenden Ausnahmen: 1) Die folgenden Nebenwirkungen haben eine höhere Häufigkeitskategorie im Vergleich zu MEK115306: Muskelkrämpfe (sehr häufig); Nierenversagen und Lymphödem (häufig); akutes Nierenversagen (gelegentlich); 2) Die folgenden Nebenwirkungen traten in MEK116513, aber nicht in MEK115306 auf: Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenerkrankung (gelegentlich); 3) Die folgenden Nebenwirkungen traten in MEK116513 und BRF115532, aber nicht in MEK115306 und BRF113928 auf: Rhabdomyolyse (gelegentlich).			
a Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC): Plattenepithelkarzinom (SCC), SCC der Haut, SCC <i>in situ</i> (Morbus Bowen) und Keratoakanthom			
b Papillom, Papillom der Haut			
c Malignes Melanom, metastasiertes malignes Melanom und sich oberflächlich ausbreitendes Melanom des Stadiums III			
d einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit			
e einschließlich kompletter atrioventrikulärer Block.			
f Blutungen an verschiedenen Stellen, einschließlich intrakraniellen Blutungen und tödlich verlaufenden Blutungen			
g Oberbauch- und Unterleibsschmerzen			
h Erythem, generalisiertes Erythem			
i Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten. Siehe auch Fachinformation von Dabrafenib.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und tödlich verlaufende Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten. Die Mehrzahl der Blutungsereignisse war leichter Natur. In der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, sind tödlich verlaufende intrakranielle Blutungen bei < 1 % (8/1 076) der Patienten aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten hämorrhagischer Ereignisse unter der Kombination von Trametinib und Dabrafenib betrug 94 Tage in den Phase-III-Studien beim Melanom und 75 Tage in der Studie bei Patienten mit NSCLC, die bereits eine vorherige Therapie gegen ihre Krebskrankung erhalten hatten.

Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde bei Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib berichtet. In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monate. In der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten unter Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde über eine Verringerung der LVEF bei 6 % (65/1 076) der Patienten berichtet, die in den meisten Fällen asymptomatisch und reversibel war. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in klinische Studien mit Trametinib eingeschlossen. Trametinib sollte bei Patienten mit Zuständen, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pyrexie

Über Pyrexie ist in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet worden. Die Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren jedoch unter der Kombinationstherapie erhöht. Siehe Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitte 4.4 und 4.8).

Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen ist in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet worden. Von den hepatischen Nebenwirkungen waren ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Erhöhungen die häufigsten Ereignisse. Die Mehrzahl davon war entweder vom Grad 1 oder 2. Unter der Trametinib-Monotherapie traten mehr als 90 % dieser hepatischen Ereignisse innerhalb der ersten 6 Monate der Behandlung auf. Hepatische Ereignisse wurden in klinischen Studien durch Kontrollen alle vier Wochen erfasst. Es wird empfohlen, bei Patienten, die Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib erhalten, die Leberfunktion alle 4 Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet. Die Blutdruckwerte sollten vor Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Patienten können unter der Behandlung mit Trametinib oder in Kombination mit Dabrafenib eine ILK oder Pneumonitis entwickeln. Die Behandlung mit Trametinib sollte bei Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, ausgesetzt werden. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Sehstörungen

Mit Sehstörungen, einschließlich RPED und RVO verbundene Erkrankungen sind unter Trametinib beobachtet worden. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in den klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 60 % der Patienten unter Trametinib als Monotherapie und bei etwa 24 % der Patienten in den Trametinib-Dabrafenib-Kombinationsstudien in der integrierten Sicherheitspopulation beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten unter Trametinib allein oder in Kombination mit Dabrafenib berichtet. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Nierenversagen

Über Nierenversagen wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Phase-III-Studie mit Trametinib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (n = 211) hatten 49 Patienten (23 %) ein Alter von ≥ 65 Jahren und 9 Patienten (4 %) ein Alter von ≥ 75 Jahren. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen Nebenwirkungen (AR) oder schwerwiegende Nebenwirkungen (SAR) auftraten, war bei den Studienteilnehmern, die < 65 Jahre alt waren, im Vergleich zu denen, die ≥ 65 Jahre alt waren, ähnlich. Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen des Arzneimittels, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung geführt haben, zu erleiden als solche, die < 65 Jahre alt waren.

In der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten unter Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (n = 1 076) waren 265 Patienten (25 %) mindestens 65 Jahre und 62 Patienten (6 %) mindestens 75 Jahre alt. Der Anteil an Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, war in allen Studien bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar mit Patienten ab 65 Jahren. Patienten im Alter ab 65 Jahre hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, schwerwiegende Nebenwirkungen zu bekommen sowie Nebenwirkungen zu erleiden, die zu einem dauerhaften Absetzen des Arzneimittels, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung führen können, als Patienten unter 65 Jahren.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Trametinib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Trametinib sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Trametinib und Dabrafenib wurden in einer mehrkohortigen, offenen Phase-II-Studie bei Patienten mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen untersucht. Das bei diesen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil scheint mit dem integrierten Sicherheitsprofil der Kombination übereinzustimmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzugeben.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie wurde ein Fall einer versehentlichen Überdosierung berichtet; eine Einzeldosis von 4 mg. Es wurde über keine Nebenwirkungen als Folge dieser Trametinib-Überdosierung berichtet. In klinischen Studien mit der Kombination von Trametinib und Dabrafenib berichteten 11 Patienten über eine Überdosierung mit Trametinib (4 mg); schwerwiegende Nebenwirkungen wurden jedoch nicht berichtet. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte der Patient symptomatisch behandelt werden, falls erforderlich unter angemessener Überwachung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MEK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01EE01.

Wirkmechanismus

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist dieser Signalübertragungsweg häufig aktiviert durch mutierte BRAF-Formen, die MEK aktivieren. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Aktivität der MEK-Kinasen. Trametinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation und zeigt Antitumorwirkungen in Melanom-Tiermodellen mit der BRAF-V600-Mutation.

Kombination mit Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Gen führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges. Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibition dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib *in vitro* eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert *in vivo* die Zeit bis zum Auftreten von Resistzenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Trametinib oder der Kombination mit Dabrafenib muss bei Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

In klinischen Studien wurde eine zentrale Testung auf BRAF-V600-Mutationen am letzten verfügbaren Tumorbalken mittels eines BRAF-V600-Mutationstests durchgeführt. Primäre Tumore oder Metastasen wurden mittels eines validierten Polymerase-Kettenreaktionstests (PCR), der von der Firma Response Genetics Inc. entwickelt wurde, getestet. Der Test wurde spezifisch entwickelt, um zwischen V600E- und V600K-Mutationen unterscheiden zu können. Nur Patienten mit Tumoren mit einer BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation durften in die Studien aufgenommen werden.

In der Folge wurden alle Proben von den Patienten mit dem validierten, CE-zertifizierten (bMx)-THxID-BRAF-Test von BioMérieux erneut getestet. Der (bMx)-THxID-BRAF-Test ist ein Allel-spezifischer PCR-Test, der aus FFPE-Tumorgewebe extrahierter DNA durchgeführt wird. Dieser Test wurde entwickelt, um die BRAF-V600E- und -V600K-Mutationen mit hoher Sensitivität (bis herunter zu 5 % V600E- und V600K-Sequenzen vor einem Hintergrund einer Wildtyp-Sequenz unter Verwendung von aus FFPE-Gewebe extrahierter DNA) detektieren zu können. Präklinische und klinische Studien mit retrospektiver bidirektionaler Sequenzanalyse nach Sanger haben gezeigt, dass dieser Test auch die weniger verbreiteten BRAF-V600D- und -V600E/K601E-Mutationen mit niedrigerer Sensitivität detektieren kann. Über alle Proben aus den präklinischen und klinischen Studien ($n = 876$) hinweg, die laut THxID-BRAF-Test mutationspositiv waren und anschließend mittels der Referenzmethode sequenziert wurden, betrug die Spezifität des Tests 94 %.

Pharmakodynamische Wirkungen

Trametinib supprimierte die Spiegel an phosphoryliertem ERK bei Melanom-Tumorzelllinien mit der BRAF-Mutation und an Melanom-Transplantationstumor-Modellen.

Bei Patienten mit BRAF- und NRAS-mutationspositivem Melanom führte die Gabe von Trametinib zu dosisabhängigen Veränderungen von Tumor-Biomarkern einschließlich der Hemmung von phosphoryliertem ERK, Hemmung von Ki67 (einem Marker für die Zellproliferation) und Anstieg von p27 (einem Marker für die Apoptose). Die mittlere Trametinib-Konzentration nach wiederholter Gabe von 2 mg einmal täglich überstieg die präklinische Zielkonzentration über das 24-Stunden-Dosierungsintervall, wodurch eine anhaltende Hemmung des MEK-Signalübertragungswegs sichergestellt ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom

In klinischen Studien wurden nur Patienten mit kutanen Melanomen untersucht. Die Wirksamkeit bei Patienten mit okulären oder mukosalen Melanomen ist nicht beurteilt worden.

- Trametinib in Kombination mit Dabrafenib

Nicht vorbehandelte Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Trametinib-Dosis (2 mg einmal täglich) in Kombination mit Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation wurde in zwei Phase-III-Studien und einer unterstützenden Phase-I/II-Studie geprüft:

Studie MEK115306 (COMBI-d):

Die Studie MEK115306 war eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegen Dabrafenib und Placebo in der Erstlinien-Therapie von Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom der Haut mit der BRAF-V600E/K-Mutation. Primärer Endpunkt der Studie

war das progressionsfreie Überleben (PFS) mit dem Gesamtüberleben (OS) als wesentlichen sekundären Endpunkt. Die Patienten wurden nach dem Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert ($>$ der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) versus \leq ULN) und der BRAF-Mutation (V600E versus V600K) stratifiziert.

Insgesamt wurden 423 Studienteilnehmer 1:1 randomisiert, entweder in den Kombinationstherapie-Arm (n = 211) oder in den Monotherapie-Arm mit Dabrafenib (n = 212). Die meisten Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung ($>$ 99 %) und männlich (53 %), mit einem medianen Alter von 56 Jahren (28 % waren 65 Jahre und älter). Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine Erkrankung im Stadium IVM1c (67 %). Die meisten Studienteilnehmer hatten einen LDH-Wert \leq ULN (65 %), einen Allgemeinzustand (PS) von 0 nach *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (72 %) und eine viszerale Erkrankung (73 %) vor Beginn der Behandlung. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine BRAF-V600E-Mutation (85 %). Es wurden keine Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen.

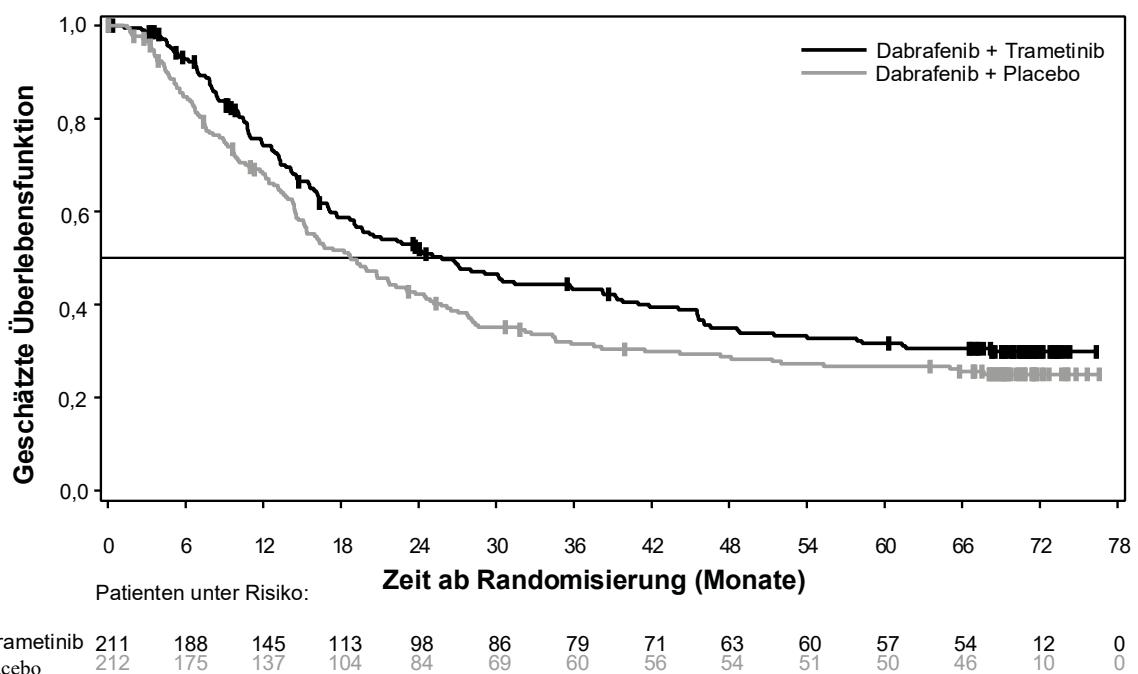
Das mediane OS und die geschätzten 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres-, 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 6 dargestellt. In einer OS-Analyse nach 5 Jahren war das mediane OS im Kombinationstherapie-Arm ungefähr 7 Monate länger als unter Dabrafenib-Monotherapie (25,8 Monate bzw. 18,7 Monate) mit 5-Jahres-Überlebensraten von 32 % unter Kombinationstherapie beziehungsweise 27 % unter Dabrafenib-Monotherapie (Tabelle 6, Abbildung 1). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben scheint sich zwischen 3 und 5 Jahren zu stabilisieren (siehe Abbildung 1). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 40 % (95 %-KI: 31,2; 48,4) im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 33 % (95 %-KI: 25,0; 41,0) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung einen normalen Lactat-Dehydrogenase-Wert hatten, und 16 % (95 %-KI: 8,4; 26,0) im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 14 % (95 %-KI: 6,8; 23,1) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten mit erhöhtem Lactat-Dehydrogenase-Wert vor Beginn der Behandlung.

Tabelle 6 Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie MEK115306 (COMBI-d)

	OS-Analyse (Stichtag: 12-Jan-2015)		OS-Analyse nach 5 Jahren (Stichtag: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)
Zahl der Patienten				
Tod (Ereignis), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Schätzwerte für OS (Monate)				
Median (95 %-KI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,71 (0,55; 0,92)			0,80 (0,63; 1,01)
p-Wert	0,011			NA
Schätzwert zum Gesamtüberleben, % (95 %-KI)				
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)		
Nach 1 Jahr	74 (66,8; 79,0)	68 (60,8; 73,5)		
Nach 2 Jahren	52 (44,7; 58,6)	42 (35,4; 48,9)		
Nach 3 Jahren	43 (36,2; 50,1)	31 (25,1; 37,9)		
Nach 4 Jahren	35 (28,2; 41,8)	29 (22,7; 35,2)		
Nach 5 Jahren	32 (25,1; 38,3)	27 (20,7; 33,0)		

NR = Nicht erreicht (*not reached*), NA = Nicht anwendbar (*not applicable*)

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben für die Studie MEK115306 (ITT-Population)



Die Verbesserungen im Kombinationstherapie-Arm gegenüber dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm wurden für den primären Endpunkt PFS über einen Zeitraum von 5 Jahren aufrechterhalten.

Verbesserungen wurden auch bezüglich der Gesamt-Ansprechrate (ORR, *overall response rate*) und einer längeren Dauer des Ansprechens (DoR, *duration of response*) im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie beobachtet (Tabelle 7).

Tabelle 7 Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MEK115306 (COMBI-d)

Endpunkt	Primäranalyse (Stichtag: 26-Aug-2013)		Aktualisierte Analyse (Stichtag: 12-Jan-2015)		5-Jahres-Analyse (Stichtag: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)
PFS^a						
Progression oder Tod, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
p-Wert	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95 %-KI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Differenz ORR (95 %-KI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
p-Wert	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (Monate)						
Median (95 %-KI)	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 – Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free survival</i>) (nach Einschätzung der Prüfärzte)						
b – Gesamt-Ansprechrate (<i>Overall Response Rate</i>) = Komplettremission + Teilremission						
c – Dauer des Ansprechens (<i>Duration of Response</i>)						
d – Zum Berichtszeitpunkt hielt das Ansprechen nach Einschätzung der Prüfärzte in der Mehrzahl der Fälle (≥ 59 %) noch an						
e – Berechnete Differenz in der Gesamt-Ansprechrate, basierend auf den nicht gerundeten Ergebnissen der Gesamt-Ansprechraten						
f – Aktualisierte Analyse war nicht im Voraus geplant und p-Wert war nicht für multiple Testung adjustiert						
NR = Nicht erreicht (<i>not reached</i>)						
NA = Nicht anwendbar (<i>not applicable</i>)						

Studie MEK116513 (COMBI-v):

Die Studie MEK116513 war eine 2-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegen die Monotherapie mit Vemurafenib beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamt-Überleben (OS) mit progressionsfreiem Überleben (PFS) als wesentlichen sekundären Endpunkt. Die Patienten wurden nach dem Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert (> der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) versus ≤ ULN) und der BRAF-Mutation (V600E versus V600K) stratifiziert.

Insgesamt wurden 704 Studienteilnehmer 1:1 randomisiert, entweder in den Kombinationstherapie-Arm oder in den Vemurafenib-Arm. Die meisten Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung (> 96 %) und männlich (55 %), mit einem medianen Alter von 55 Jahren (24 % waren ≥ 65 Jahre). Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine Erkrankung im Stadium IVM1c (61 % insgesamt). Die meisten Studienteilnehmer hatten einen LDH-Wert ≤ ULN (67 %), einen Allgemeinzustand (PS) von 0 nach ECOG (70 %) und eine viszerale Erkrankung (78 %) vor Beginn der Behandlung. Insgesamt hatten 54 % der Studienteilnehmer weniger als 3 Krankheitslokalisationen. Die Mehrheit der Studienteilnehmer wies eine BRAF-V600E-Mutation (89 %) auf. Es wurden keine Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen.

Das mediane OS und die geschätzten 1-Jahres-, 2-Jahres-, 3-Jahres-, 4-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten sind in Tabelle 8 dargestellt. In einer OS-Analyse nach 5 Jahren war das mediane OS im Kombinationstherapie-Arm ungefähr 8 Monate länger als das mediane OS unter Vemurafenib-Monotherapie (26,0 Monate bzw. 17,8 Monate) mit 5-Jahres-Überlebensraten von 36 % unter Kombinationstherapie beziehungsweise 23 % unter Vemurafenib-Monotherapie (Tabelle 8,

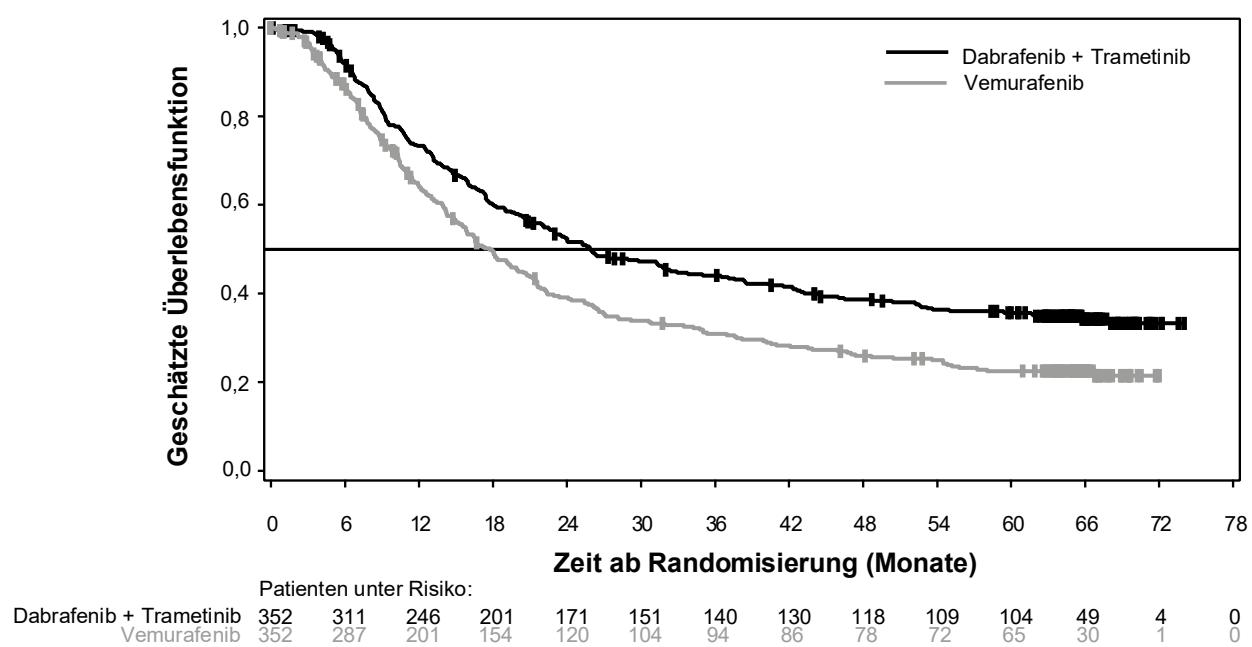
Abbildung 2). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben scheint sich zwischen 3 und 5 Jahren zu stabilisieren (siehe Abbildung 2). Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug 46 % (95 %-KI: 38,8; 52,0) im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 28 % (95 %-KI: 22,5; 34,6) im Vemurafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung einen normalen Lactat-Dehydrogenase-Wert hatten, und 16 % (95 %-KI: 9,3; 23,3) im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 10 % (95 %-KI: 5,1; 17,4) im Vemurafenib-Monotherapie-Arm bei Patienten mit erhöhtem Lactat-Dehydrogenase-Wert vor Beginn der Behandlung.

Tabelle 8 Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie MEK116513 (COMBI-v)

	OS-Analyse (Stichtag: 13-Mär-2015)		OS-Analyse nach 5 Jahren (Stichtag: 08-Okt-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Zahl der Patienten				
Tod (Ereignis), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Schätzwerte für OS (Monate)				
Median (95 %-KI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Adjustierte Hazard Ratio (95 %-KI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-Wert	<0,001		NA	
Schätzwert zum Gesamtüberleben, % (95 %-KI)				
Nach 1 Jahr	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Nach 2 Jahren	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Nach 3 Jahren	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Nach 4 Jahren	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Nach 5 Jahren	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Nicht erreicht (*not reached*), NA = Nicht anwendbar (*not applicable*)

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurven zum aktualisierten Gesamtüberleben für die Studie MEK116513



Die Verbesserungen im Kombinationstherapie-Arm gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie wurden für den sekundären Endpunkt PFS über einen Zeitraum von 5 Jahren aufrechterhalten. Verbesserungen wurden auch bezüglich der ORR und einer längeren DoR im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie beobachtet (Tabelle 9).

Tabelle 9 Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MEK116513 (COMBI-v)

Endpunkt	Primäranalyse (Stichtag: 17-Apr-2014)		5-Jahres-Analyse (Stichtag: 08-Okt-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS^a				
Progression oder Tod, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Hazard-Ratio (95 %-KI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
p-Wert	< 0,001		NA	
ORR^b % (95 %-KI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Differenz ORR (95 %-KI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
p-Wert	0,0005		NA	
DoR^c (Monate)				
Median (95 %-KI)	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 – Progressionsfreies Überleben (*Progression-free survival*) (nach Einschätzung der Prüfärzte)

b – Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*) = Komplettremission + Teilremission

c – Dauer des Ansprechens (*Duration of response*)

d – Zum Berichtszeitpunkt hielt das Ansprechen nach Einschätzung der Prüfärzte in der Mehrzahl der Fälle (59 % für Dabrafenib + Trametinib und 42 % für Vemurafenib) noch an

NR = Nicht erreicht (*not reached*)

NA = Nicht anwendbar (*not applicable*)

Vorhergegangene BRAF-Inhibitor-Therapie

Es gibt begrenzte Daten für die Kombination Trametinib und Dabrafenib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorausgegangenen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.

Teil B der Studie BRF113220 beinhaltete eine Kohorte von 26 Patienten, die unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progradient waren. Die Kombination aus 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich zeigte eine begrenzte klinische Aktivität bei Patienten, die unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progradient waren (siehe Abschnitt 4.4). Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfärzte betrug 15 % (95 %-KI: 4,4; 34,9) und das mediane PFS 3,6 Monate (95 %-KI: 1,9; 5,2). Ähnliche Ergebnisse wurden im Teil C dieser Studie bei den 45 Patienten, die aus dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm in den Kombinationsarm mit 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich gewechselt waren, gesehen. Bei diesen Patienten wurde eine bestätigte Ansprechrate von 13 % (95 %-KI: 5,0; 27,0) mit einem medianen PFS von 3,6 Monaten (95 %-KI: 2; 4) beobachtet.

Patienten mit Hirnmetastasen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF-V600-Mutation, das im Gehirn Metastasen gebildet hat, wurde in einer nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie (COMBI-MB-Studie) untersucht. Insgesamt wurden 125 Patienten in vier Kohorten aufgenommen:

- Kohorte A: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600E-Mutation und asymptomatischen Hirnmetastasen ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.
- Kohorte B: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600E-Mutation und asymptomatischen Hirnmetastasen mit vorheriger lokaler, auf das Gehirn gerichteter Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.
- Kohorte C: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600D/K/R-Mutation mit asymptomatischen Hirnmetastasen, mit oder ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.
- Kohorte D: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600D/E/K/R-Mutation mit symptomatischen Hirnmetastasen, mit oder ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 oder 2.

Der primäre Endpunkt der Studie war das intrakranielle Ansprechen in Kohorte A, definiert als der Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten intrakraniellen Ansprechen, das vom Prüfer anhand der modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bewertet wurde. Intrakranielles Ansprechen, jeweils in den Kohorten B, C und D vom Prüfer beurteilt, waren sekundäre Endpunkte der Studie. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, der durch das breite 95 %-KI widergespiegelt wird, sollten die Ergebnisse in den Kohorten B, C und D mit Vorsicht interpretiert werden. Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10 Daten zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüfärzte aus der COMBI-MB-Studie

Endpunkte/ Bewertung	Gesamte behandelte Patientenpopulation			
	Kohorte A n = 76	Kohorte B n = 16	Kohorte C n = 16	Kohorte D n = 17
Intrakranielle Ansprechraten, % (95 %-KI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Median, Monate (95 %-KI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Gesamt-Ansprechraten, % (95 %-KI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
Progressionsfreies Überleben, Median, Monate (95 %-KI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Gesamtüberleben, Median, Monate (95 %-KI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

KI = Konfidenzintervall

NR = Nicht erreicht (*not reached*)

- *Monotherapie mit Trametinib*

Nicht vorbehandelte Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom und der BRAF-Mutation (V600E und V600K) in einer randomisierten offenen Phase-III-Studie (MEK114267 [METRIC]) geprüft. Für diese Studie war die Bestimmung des BRAF-V600-Mutationsstatus erforderlich.

Nicht vorbehandelte oder mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten ($n = 322$) in der metastasierten Situation [*Intent-to-Treat*-Population (ITT)] erhielten 2:1 randomisiert entweder 2 mg Trametinib einmal täglich oder Chemotherapie ($1\,000\text{ mg/m}^2$ Dacarbazin alle 3 Wochen oder 175 mg/m^2 Paclitaxel alle 3 Wochen). Die Behandlung wurde für alle Patienten bis zum Progress, Tod oder Absetzen der Therapie fortgesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie bezüglich PFS bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E/K-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgesichte ($n = 273$), die die primäre Wirksamkeitspopulation darstellen. Sekundäre Endpunkte waren PFS in der ITT-Population sowie OS, ORR und DoR in der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population. Die Patienten im Chemotherapie-Arm durften nach unabhängiger Bestätigung einer Progression in den Trametinib-Arm wechseln. Von den Patienten mit bestätigter Progression der Erkrankung im Chemotherapie-Arm wechselten insgesamt 51 (47 %) auf Trametinib.

In der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population waren die Ausgangsmerkmale in den Behandlungsarmen ausgewogen. In der ITT-Population waren 54 % der Patienten männlichen Geschlechts und alle waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (22 % waren ≥ 65 Jahre); der Allgemeinzustand aller Patienten nach ECOG lag bei 0 oder 1, und 3 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in der Vorgesichte. Die Mehrzahl der Patienten (87 %) in der ITT-Population hatte eine BRAF-V600E-Mutation sowie 12 % der Patienten eine BRAF-V600K-Mutation. Die Mehrzahl der Patienten (66 %) hatte keine vorangegangene Chemotherapie ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung erhalten.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in der primären Wirksamkeitspopulation stimmten mit denen in der ITT-Population überein; deshalb sind nur die Wirksamkeitsdaten der ITT-Population in Tabelle 11 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Einschätzung der Prüfärzte (Post-hoc-Analyse vom 20. Mai 2013) sind in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 11 Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüfärzte (ITT-Population)

Endpunkt	Trametinib (n = 214)	Chemotherapie ^a (n = 108)
Progressionsfreies Überleben		
MedIANES PFS (Monate) (95 %-KI)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Hazard-Ratio (95 %-KI)		0,45 (0,33; 0,63)
p-Wert		<0,0001
Gesamt-Ansprechrate (%)	22	8

ITT = *Intent to Treat*; PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall.
^a Chemotherapie beinhaltete Patienten auf $1\,000\text{ mg/m}^2$ Dacarbazin (DTIC) alle 3 Wochen oder 175 mg/m^2 Paclitaxel alle 3 Wochen.

Das Ergebnis des PFS war in der Subgruppe der Melanom-Patienten mit der V600K-Mutation vergleichbar (HR = 0,50 [95 %-KI: 0,18; 1,35], p=0,0788).

Eine zusätzliche Analyse zum OS wurde auf Basis des Datenschnitts zum 20. Mai 2013 durchgeführt, siehe Tabelle 12.

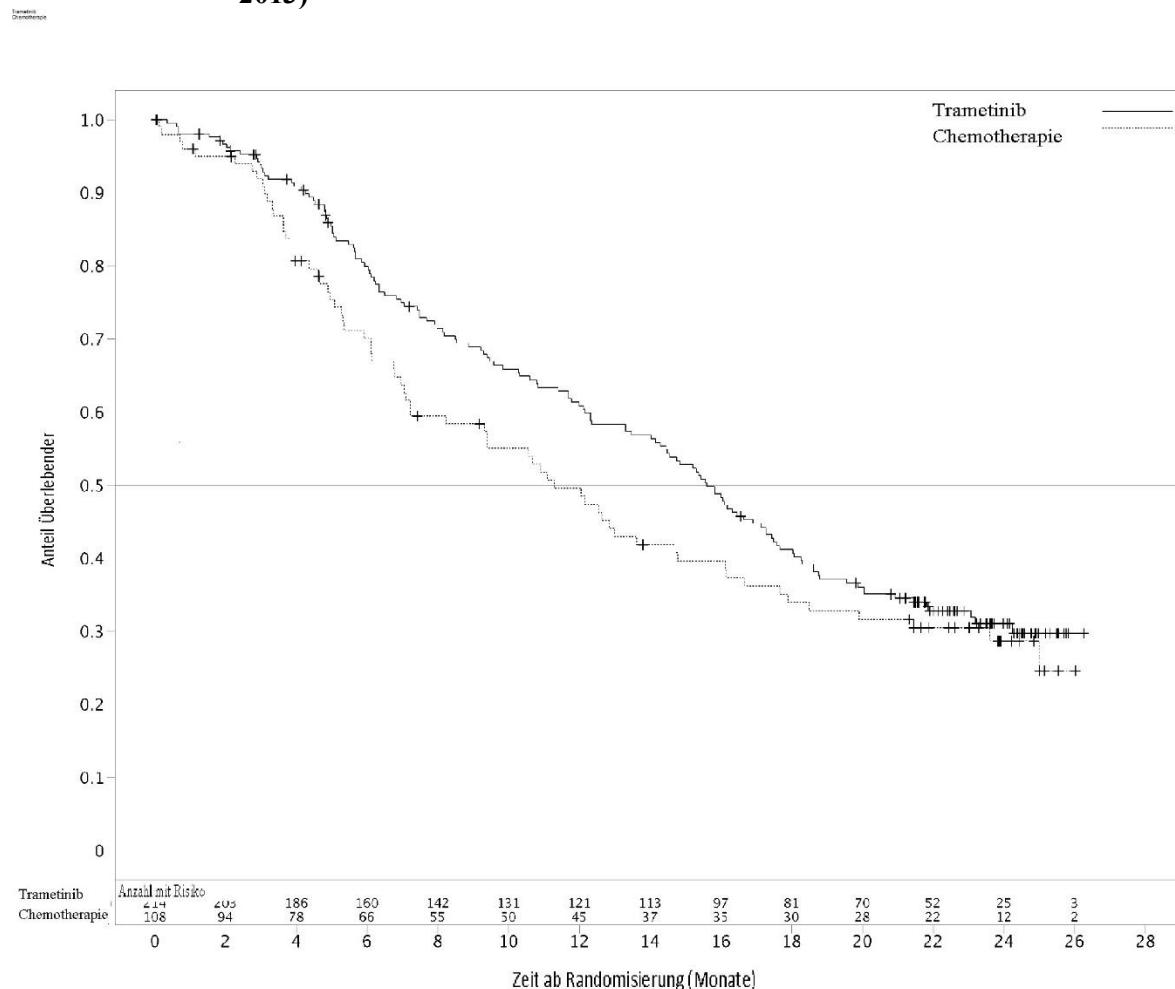
Zum Oktober 2011 waren 47 % der Studienteilnehmer aus dem Chemotherapie-Arm auf Trametinib gewechselt, zum Mai 2013 65 % der Studienteilnehmer.

Tabelle 12 Überlebensdaten aus den primären und Post-hoc-Analysen

Datenschnitte	Behandlung	Anzahl Todesfälle (%)	Medianes OS Monate (95 %-KI)	Hazard-Ratio (95 %-KI)	% Überleben nach 12 Monaten (95 %-KI)
26. Oktober 2011	Chemotherapie (n = 108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n = 214)	35 (16)	NR		NR
20. Mai 2013	Chemotherapie (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 = nicht erreicht

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben (OS-Ad-hoc-Analyse 20. Mai 2013)



Vorhergegangene BRAF-Inhibitor-Therapie

In einer einarmigen Phase-II-Studie (MEK113583), die dazu entwickelt wurde, die objektive Ansprechraten, Sicherheit und Pharmakokinetik nach Gabe von Trametinib in einer Dosis von 2 mg einmal täglich bei Patienten mit metastasiertem Melanom und einer BRAF-V600E-, -V600K- oder -V600D-Mutation zu prüfen, erfolgte die Rekrutierung in zwei getrennten Kohorten: Kohorte A:

Patienten mit vorausgegangener Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor entweder mit oder ohne weiterer vorausgegangener Therapie, Kohorte B: Patienten mit mindestens 1 vorausgegangenen Chemotherapie oder Immuntherapie, ohne vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor.

In der Kohorte A dieser Studie zeigte Trametinib keine klinische Aktivität bei Patienten, die nach vorausgegangener Therapie mit einem BRAF-Inhibitor progredient waren.

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium III

BRF115532 (COMBI-AD)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie bei Patienten mit Melanom der Haut im Stadium III (Stadien IIIA [Lymphknotenmetastase >1 mm], IIIB oder IIIC) mit einer BRAF-V600E/K-Mutation nach vollständiger Resektion untersucht.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 12 Monaten entweder die Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich) oder zwei Placebos. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine vollständige Resektion des Melanoms mit vollständiger Lymphadenektomie innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor Randomisierung. Es war keine vorherige systemische Krebsbehandlung, einschließlich Radiotherapie, zulässig. Patienten mit früheren malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte durften in die Studie aufgenommen werden, wenn sie für mindestens 5 Jahre krankheitsfrei waren. Patienten, die sich mit Malignitäten mit bestätigten aktivierenden RAS-Mutationen vorstellten, durften nicht eingeschlossen werden. Die Patienten wurden stratifiziert nach BRAF-Mutationsstatus (V600E beziehungsweise V600K) und Stadium der Erkrankung vor dem chirurgischen Eingriff gemäß der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 7. Edition)-Klassifikation des Melanoms (nach Unterstadien des Stadiums III, unter Angabe verschiedener Levels der Lymphknotenbeteiligung sowie primäre Tumogröße und Ulzeration). Der primäre Endpunkt war das rezidiv-freie Überleben (RFS, *relapse-free survival*) nach Einschätzung des Prüfärztes, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache. Eine radiologische Tumorbeurteilung wurde in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate durchgeführt, danach alle 6 Monate, bis das erste Rezidiv beobachtet wurde. Sekundäre Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*; wesentlicher sekundärer Endpunkt), Rezidivfreiheit (FFR, *freedom from relapse*) und das Fernmetastasen-freie Überleben (DMFS, *distant metastasis-free survival*).

Insgesamt wurden 870 Patienten randomisiert, entweder in den Kombinationstherapie-Arm ($n = 438$) oder den Placebo-Arm ($n = 432$). Die meisten Patienten waren kaukasischer Abstammung (99 %) und männlich (55 %), mit einem medianen Alter von 51 Jahren (18 % waren ≥ 65 Jahre). Die Studie schloss Patienten aller Unterstadien der Erkrankung des Stadiums III vor Resektion ein; bei 18 % dieser Patienten war die Lymphknotenbeteiligung nur mikroskopisch identifizierbar, und sie hatten keine primäre Tumorulzeration. Die Mehrheit der Patienten wies eine BRAF-V600E-Mutation (91 %) auf.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der Primäranalyse 2,83 Jahre im Kombinationsarm mit Dabrafenib und Trametinib und 2,75 Jahre im Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Primäranalyse bezüglich RFS werden in Tabelle 13 dargestellt. Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts RFS nach Beurteilung des Prüfärztes, mit einem medianen RFS von 16,6 Monaten im Placebo-Arm und einem noch nicht erreichten medianen RFS im Kombinationstherapie-Arm (HR: 0,47; 95 %-Konfidenzintervall: (0,39; 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Der beobachtete Vorteil bezüglich des RFS wurde konsistent über alle Subgruppen der Patienten hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht und ethnischer Gruppe, bewiesen. Die Ergebnisse waren auch über die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium und BRAF-V600-Mutationstyp hinweg konsistent.

Tabelle 13 RFS nach Beurteilung des Prüfarztes für die Studie BRF115532 (COMBI-AD Primäranalyse)

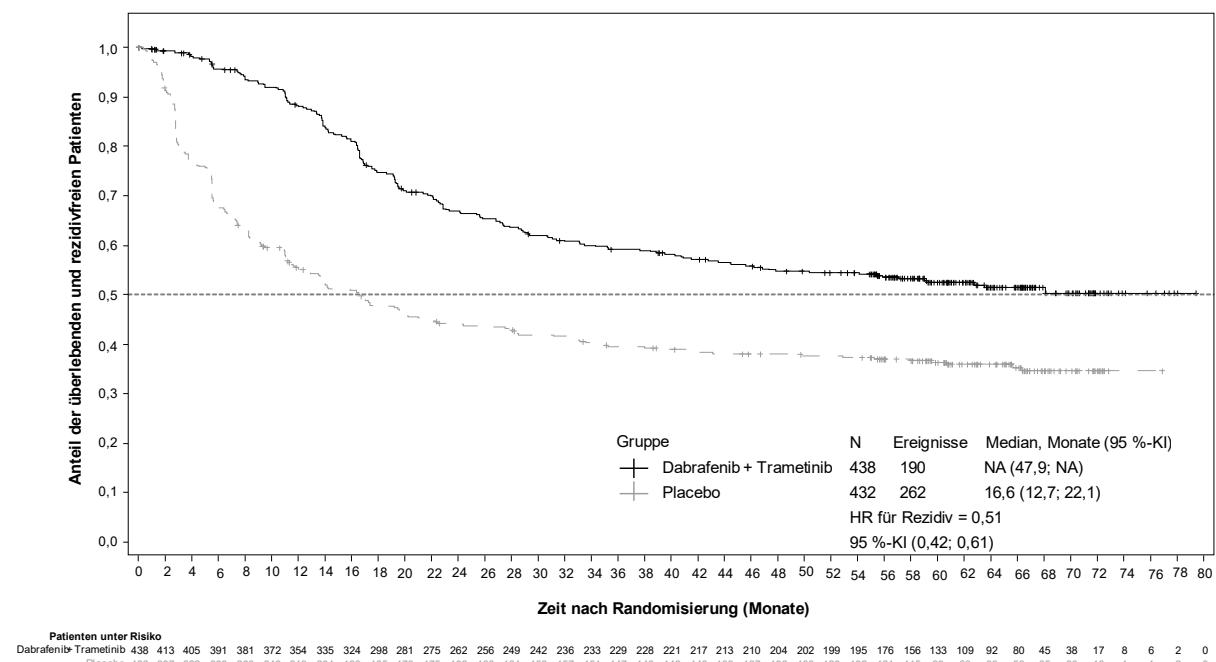
RFS-Parameter	Dabrafenib + Trametinib n = 438	Placebo n = 432
Zahl der Ereignisse, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Rezidiv	163 (37 %)	247 (57 %)
Rezidiv mit Fernmetastasen	103 (24 %)	133 (31 %)
Tod	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Median (Monate)	NE	16,6
(95 %-KI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard-Ratio ^[1]	0,47	
(95 %-KI)	(0,39; 0,58)	
p-Wert ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

[1] Die Hazard-Ratio wird nach dem stratifizierten Pike-Modell ermittelt.

[2] Der p-Wert wird nach dem zweiseitigen, stratifizierten *Log-Rank-Test* ermittelt (Stratifizierung nach Krankheitsstadium (IIIA bzw. IIIB bzw. IIIC) und BRAF-V600-Mutationstyp (V600E bzw. V600K))
NE = nicht einschätzbar (*not estimable*)

Basierend auf aktualisierten Daten mit zusätzlichen 29 Monaten Nachbeobachtung im Vergleich zur Primäranalyse (minimale Nachbeobachtungszeit 59 Monate) wurde der RFS-Vorteil mit einer geschätzten HR von 0,51 (95 %-KI: 0,42; 0,61) beibehalten (Abbildung 4). Die 5-Jahres-RFS-Rate betrug 52 % (95 %-KI: 48; 58) im Kombinationsarm im Vergleich zu 36 % (95 %-KI: 32; 41) im Placebo-Arm.

Abbildung 4 Kaplan-Meier-Kurven zum RFS für die Studie BRF115532 (ITT-Population, aktualisierte Ergebnisse)



Zum Zeitpunkt der finalen OS-Analyse betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer 8,3 Jahre im Kombinationsarm und 6,9 Jahre im Placebo-Arm. Der beobachtete Unterschied bezüglich des OS war mit 125 Ereignissen (29 %) im Kombinationsarm und 136 Ereignissen (31 %) im Placebo-Arm nicht

statistisch signifikant (HR: 0,80; 95 %-KI: 0,62; 1,01). Die geschätzten 5-Jahres-OS-Raten betragen 79 % im Kombinationsarm und 70 % im Placebo-Arm, und die geschätzten 10-Jahres-OS-Raten betragen 66 % im Kombinationsarm und 63 % im Placebo-Arm.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Studie BRF113928

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde in einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit 3 Kohorten untersucht, bei der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Gesamt-Ansprechrate (ORR) unter Berücksichtigung der RECIST 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Dauer des Ansprechens (DoR), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamt-Überleben (OS), Sicherheit und Populationspharmakokinetik. ORR, DoR und PFS wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, *Independent Review Committee*) beurteilt.

Die Kohorten wurden sequentiell rekrutiert:

- Kohorte A: Monotherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich), 84 Patienten rekrutiert. 78 Patienten hatten zuvor eine systemische Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.
- Kohorte B: Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich), 59 Patienten rekrutiert. 57 Patienten hatten zuvor 1 bis 3 Linien einer systemischen Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten. 2 Patienten hatten keine vorherige systemische Behandlung erhalten und wurden in die Analyse der in Kohorte C rekrutierten Patienten eingeschlossen.
- Kohorte C: Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich), 34 Patienten. Alle Patienten erhielten das Studienmedikament als Erstlinien-Therapie für ihre metastasierte Erkrankung.

Unter den insgesamt 93 Patienten, die in den Kohorten B und C für die Kombinationstherapie rekrutiert wurden, waren die meisten Patienten Kaukasier (> 90 %) und zu einem ähnlichen Anteil weiblich beziehungsweise männlich (54 % beziehungsweise 46 %), mit einem medianen Alter von 64 Jahren in der zweiten oder späteren Therapielinie, und von 68 Jahren bei Patienten in der ersten Therapielinie. Die meisten (94 %) der für die mit Kombinationstherapie behandelten Kohorten rekrutierten Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. 26 Patienten (28 %) hatten niemals geraucht. Die Mehrheit der Patienten hatte eine nicht-plattenepithiale Histologie. In der vorbehandelten Population hatten 38 Patienten (67 %) eine systemische Therapielinie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse betrug der primäre Endpunkt, nämlich die durch die Prüfärzte bewertete ORR, in der Erstlinien-Population 61,1 % (95 %-KI, 43,5 %; 76,9 %) und in der vorbehandelten Population 66,7 % (95 %-KI, 52,9 %; 78,6 %). Damit wird statistische Signifikanz zur Ablehnung der Nullhypothese, dass die ORR für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in dieser Population mit NSCLC kleiner oder gleich 30 % beträgt, erreicht. Die Ergebnisse der ORR nach Bewertung des IRC waren konsistent mit der Einschätzung der Prüfärzte. Die finale Auswertung zur Wirksamkeit, die 5 Jahre nachdem der letzte Studienteilnehmer die erste Dosis erhalten hatte durchgeführt wurde, ist in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14 Zusammenfassung der Wirksamkeit in den Kohorten mit Kombinationstherapie, basierend auf Beurteilung durch den Prüfarzt und unabhängiger radiologischer Beurteilung

Endpunkt	Analyse	Kombination Erstlinienbehandlung n = 36 ¹	Kombination Zweitlinienbehandlung Plus n = 57 ¹
Bestätigte Gesamt-Ansprechrate n (%) (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8; 80,1)
	Durch das IRC	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Medianen DoR Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Durch das IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medianes PFS Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Durch das IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medianes OS Monate (95 %-KI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Stichtag: 7. Januar 2021

Andere Studien – Untersuchung zum Pyrexie-Management

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

Bei Patienten, die mit der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib behandelt werden, wird Pyrexie beobachtet. Die initialen Zulassungsstudien für die Kombinationstherapie beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom (COMBI-d und COMBI-v; insgesamt n = 559) und in der adjuvanten Melanombehandlung (COMBI-AD, n = 435) empfohlen im Falle einer Pyrexie (Fieber $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) nur die Gabe von Dabrafenib zu unterbrechen. In zwei nachfolgenden Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom (COMBI-i-Kontrollarm, n = 264) und in der adjuvanten Melanombehandlung (COMBI-Aplus, n = 552) wurde die Unterbrechung beider Arzneimittel empfohlen, wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) betrug oder bei den ersten Anzeichen einer Pyrexie (COMBI-i; COMBI-Aplus für rezidivierende Pyrexie). In der COMBI-i und der COMBI-Aplus wurde eine geringere Inzidenz von Grad 3/4-Pyrexie, komplizierter Pyrexie, Hospitalisierung aufgrund von schwerwiegenden Pyrexie-bezogenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (*adverse events of special interest [AESIs]*), der Dauer von Pyrexie-bezogenen AESIs und dauerhaftem Abbrechen beider Arzneimittel aufgrund von Pyrexie-bezogenen AESIs (letzteres nur bei der adjuvanten Therapie) im Vergleich zu COMBI-d, COMBI-v und COMBI-AD beobachtet. Die Studie COMBI-Aplus erreichte ihren primären Endpunkt mit einem Gesamtanteil von 8,0 % (95 %-KI: 5,9; 10,6) für Grad 3/4-Pyrexie, Pyrexie-bedingte Hospitalisierung oder dauerhaften Behandlungsabbruch im Vergleich zu 20,0 % (95 %-KI: 16,3; 24,1) in der historischen Kontrolle (COMBI-AD).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Trametinib eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen beim Melanom und bösartigen Neubildungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trametinib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen maximaler Konzentrationen von 1,5 Stunden nach Einnahme. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis von 2 mg in Form einer Tablette beträgt 72 % im Vergleich zu einer intravenösen (i.v.) Mikrodosis. Der Anstieg der Exposition (C_{max} und AUC) nach wiederholter Gabe war proportional zur Dosis. Nach Gabe von 2 mg einmal täglich betragen im geometrischen Mittel C_{max} , AUC_(0-t) und die Konzentration vor der nächsten Dosis im „Steady-State“ 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml beziehungsweise 12,1 ng/ml, bei einem niedrigen Maximal-:Minimalkonzentrations (Peak:Trough)-Verhältnis (1,8). Die interindividuelle Variabilität im „Steady-State“ war niedrig (< 28 %).

Trametinib akkumuliert nach wiederholter Gabe mit einem mittleren Akkumulationsverhältnis von 6,0 bei einer Dosis von 2 mg einmal täglich. Das Kumulationsgleichgewicht wurde am Tag 15 erreicht.

Die Gabe einer Trametinib-Einzeldosis mit einer fettreichen, hochkalorischen Mahlzeit führte zu einer 70%igen Abnahme der C_{max} und einer 10%igen Abnahme der AUC im Vergleich zur Nüchtern-Einnahme (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Verteilung

Die Bindung von Trametinib an humane Plasmaproteine beträgt 97,4 %. Trametinib besitzt ein Verteilungsvolumen von ungefähr 1 200 l, bestimmt nach intravenöser Gabe einer 5 µg Mikrodosis.

Biotransformation

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zeigten, dass Trametinib vorwiegend über Deacetylierung allein oder in Kombination mit Mono-Oxygenierung metabolisiert wird. Der deacetylierte Metabolit wurde über Glucuronidierung weiter metabolisiert. Eine Oxidation über CYP3A4 wird als untergeordneter Stoffwechselweg eingeschätzt. Die Deacetylierung wird durch die Carboxylesterasen 1b, 1c und 2 unter möglicher Mitwirkung anderer hydrolytischer Enzyme vermittelt.

Nach Gabe von Einzel- und wiederholten Dosen ist der im Plasma zirkulierende Hauptbestandteil Trametinib selbst.

Elimination

Die mittlere terminale Halbwertszeit beträgt 127 Stunden (5,3 Tage) nach einer Einzelsegabe. Die Plasma-Clearance nach i.v.-Gabe beträgt 3,21 l/h.

Die Gesamt-Wiederfindungsrate war nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Trametinib als Lösung über einen Sammelzeitraum von 10 Tagen wegen der langen Eliminationshalbwertszeit niedrig (< 50 %). Arzneistoff-verwandte Substanzen wurden überwiegend über den Stuhl ausgeschieden (> 80 % der wiedergefundenen Radioaktivität) und nur in einem geringen Ausmaß über den Urin (\leq 19 %). Weniger als 0,1 % der ausgeschiedenen Dosis wurde als Muttersubstanz im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Populationspharmakokinetische Analysen und Daten einer klinischen Pharmakologie-Studie bei Patienten mit normaler Leberfunktion bzw. mit leichten, mäßigen oder starken Bilirubin- und/oder ASAT (GOT)-Erhöhungen (basierend auf der Klassifizierung des Nationalen Krebsinstituts der USA [NCI]) zeigen, dass die Leberfunktion die orale Clearance von Trametinib nicht signifikant beeinflusst.

Nierenfunktionsstörungen

Angesichts der geringen renalen Exkretion von Trametinib ist es unwahrscheinlich, dass Nierenfunktionsstörungen einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trametinib haben. Die Pharmakokinetik von Trametinib wurde bei 223 in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 35 Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mittels einer populationskinetischen Analyse untersucht. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die Trametinib-Exposition (< 6 % in jeder Gruppe). Es liegen keine Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse (Altersbereich 19 bis 92 Jahre) hatte das Alter keinen relevanten klinischen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trametinib. Die Sicherheitsdaten bei Patienten ≥ 75 Jahre sind begrenzt (siehe Abschnitt 4.8).

Ethnische Gruppen

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss der ethnischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Trametinib beurteilen zu können, da die klinische Erfahrung auf Kaukasier beschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Trametinib-Expositionen lagen bei jugendlichen Patienten bei einer gewichtsangepassten Dosierung im Bereich derjenigen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Körpergewicht und Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde gefunden, dass Geschlecht und Körpergewicht die orale Clearance von Trametinib beeinflussen können. Obwohl bei leichteren Studienteilnehmerinnen eine höhere Exposition als bei schwereren Studienteilnehmern vorhersagbar ist, ist es unwahrscheinlich, dass diese Unterschiede klinisch relevant sind, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen von Trametinib auf Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transportsysteme:
In-vitro- und *In-vivo*-Daten legen nahe, dass eine Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Trametinib unwahrscheinlich ist. Auf Basis von *In-vitro*-Studien ist Trametinib kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 und CYP3A4. Es wurde gefunden, dass Trametinib *in vitro* ein Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19, ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor der Transportsysteme OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp und BCRP ist. Auf Basis der niedrigen Dosis und der klinisch geringen systemischen Exposition im Verhältnis zur Wirkstärke *in vitro* und zu den für eine Inhibition oder Induktion erforderlichen Werten wird Trametinib jedoch nicht als ein Inhibitor oder Induktor dieser Enzyme oder Transportsysteme *in vivo* eingestuft, obwohl eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten im Darm stattfinden kann (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Trametinib: *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten legen nahe, dass eine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Trametinib durch andere Arzneimittel unwahrscheinlich ist. Trametinib ist kein Substrat von CYP-Enzymen oder den Transportsystemen BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT2, MRP2 und MATE1. Trametinib ist ein Substrat von BSEP und des Efflux-Transportsystems P-gp *in vitro*. Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass die Trametinib-Exposition durch die Inhibition von BSEP beeinflusst wird, können erhöhte

Trametinib-Konzentrationen infolge einer starken Hemmung von P-gp in der Leber nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen von Trametinib auf andere Arzneimittel: Die Wirkung einer wiederholten Gabe von Trametinib auf die „Steady State“-Pharmakokinetik der kombinierten oralen Kontrazeptiva, Norethindron und Ethinylestradiol, wurde in einer klinischen Studie an 19 Patientinnen mit soliden Tumoren untersucht. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Trametinib stieg die Norethindron-Exposition um 20 %, die Ethinylestradiol-Exposition war ähnlich. Basierend auf diesen Ergebnissen wird kein Wirksamkeitsverlust hormoneller Kontrazeptiva erwartet, wenn diese zusammen mit einer Trametinib-Monotherapie angewendet werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Trametinib nicht durchgeführt. Trametinib war nicht genotoxisch in Studien zur Prüfung auf reverse Mutationen in Bakterien, chromosomale Aberrationen in Säugerzellen und Mikrokernen im Knochenmark von Ratten.

Trametinib kann die weibliche Fertilität beim Menschen beeinträchtigen, da in Studien mit wiederholter Gabe vermehrt zystische Follikel und ein Gelbkörperschwund bei weiblichen Ratten bei Exposition unterhalb der klinischen Exposition beim Menschen auf Basis der AUC beobachtet wurden.

Des Weiteren wurden nach Gabe von Trametinib an juvenilen Ratten verringerte Eierstockgewichte, leichte Verzögerungen bei Kennzeichen der weiblichen sexuellen Reifung (Vaginalöffnung und erhöhte Häufigkeit prominenter terminaler Endknospen innerhalb der Brustdrüsen) und eine leichte Hypertrophie des Uterus-Oberflächenepithels beobachtet. All diese Effekte waren nach einer behandlungsfreien Zeit reversibel und sind der Pharmakologie zuzuschreiben. In Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit einer Dauer bis zu 13 Wochen wurden jedoch keine behandlungsbedingten Effekte auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

In embryofetalen entwicklungstoxikologischen Studien an Ratten und Kaninchen induzierte Trametinib maternale Toxizität und eine Toxizität auf die Entwicklung der Nachkommen. Bei Ratten wurden verringerte fötale Körpergewichte und erhöhte Post-Implantationsverluste bei einer Exposition unterhalb oder geringfügig über der klinischen Humanexposition auf Basis der AUC gesehen. Bei einer embryofetalen entwicklungstoxikologischen Studie mit Kaninchen wurden verringerte fötale Körpergewichte, vermehrte Abgänge, eine erhöhte Häufigkeit unvollständiger Verknöcherungen und Skelettmisbildungen nach subklinischer Humanexposition auf Basis der AUC gesehen.

In Studien mit wiederholter Gabe wurden nach Exposition mit Trametinib Effekte vorwiegend an der Haut, im Magen-Darm-Trakt, im hämatologischen System, an Knochen und in der Leber gefunden. Die meisten dieser Befunde waren nach einem Arzneimittel-freien Erholungszeitraum reversibel. Bei Ratten wurden hepatozelluläre Nekrosen und Transaminasenanstiege nach 8 Wochen bei $\geq 0,062 \text{ mg/kg/Tag}$ (dem ungefähr 0,8-Fachen der Humanexposition auf Basis der AUC) gesehen.

Bei Mäusen wurden eine erniedrigte Herzfrequenz, ein verringertes Herzgewicht und eine verminderte linksventrikuläre Funktion ohne kardiale Histopathologie nach 3 Wochen bei $\geq 0,25 \text{ mg Trametinib/kg/Tag}$ über bis zu 3 Wochen (dem ungefähr 3-Fachen der Humanexposition auf Basis der AUC) beobachtet. Bei erwachsenen Ratten war die Mineralisierung multipler Organe mit erhöhten Phosphor-Serumkonzentrationen assoziiert und eng mit Nekrosen im Herz, Leber und Niere sowie Lungenblutungen bei einer Exposition vergleichbar der Humanexposition verbunden. Bei Ratten wurden eine Hypertrophie der Wachstumsfuge und ein erhöhter Knochenstoffwechsel beobachtet, die Hypertrophie der Wachstumsfuge wird jedoch nicht als klinisch relevant für erwachsene Menschen eingeschätzt. Bei Ratten und Hunden, denen Trametinib in Dosen der klinischen oder subklinischen Humanexposition gegeben wurde, wurden Knochenmarknekrosen, Lymphatrophien des Thymus und des mit dem Darm assoziierten Lymphgewebes sowie lymphatische Nekrosen in den Lymphknoten, der Milz und im Thymus beobachtet, die das Potenzial für eine Beeinträchtigung der Immunfunktion

haben. Bei juvenilen Ratten wurden erhöhte Herzgewichte ohne histopathologische Befunde bei 0,35 mg/kg/Tag (dem ungefähr zweifachen der klinischen Exposition beim Erwachsenen auf Basis der AUC) beobachtet.

In einem NRU (Neutral Red Uptake)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten *in vitro* war Trametinib in Konzentrationen phototoxisch, die signifikant höher waren als bei klinischer Humanexposition (IC_{50} von 2,92 µg/ml, entsprechend dem ≥ 130 -Fachen der klinischen Humanexposition auf Basis der C_{max}), was auf ein nur geringes Phototoxizitätsrisiko für Patienten, die Trametinib einnehmen, hinweist.

Kombination mit Dabrafenib

In einer Studie an Hunden, in der Trametinib und Dabrafenib als Kombination über 4 Wochen gegeben wurden, wurden Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität und einer verringerten lymphatischen Thymus-Zellstruktur bei niedrigerer Exposition beobachtet als bei Hunden nach alleiniger Gabe von Trametinib. Ansonsten wurde ein ähnliches Toxizitätsprofil als in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperse Siliciumdioxid (E551)

Tabletten-Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Mekinist 2 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mannitol (E421)
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Hypromellose (E464)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumdodecylsulfat
Hochdisperse Siliciumdioxid (E551)

Tabletten-Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol
Polysorbat 80 (E433)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche

3 Jahre

Flasche nach Öffnung

Nach dem Öffnen nicht über 30 °C aufbewahren und innerhalb von 30 Tagen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Die Flasche fest verschlossen halten.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Hochdruckpolyethylen (HDPE)-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen. Die Flasche enthält ein Trockenmittel.

Packungsgrößen: Eine Flasche enthält entweder 7 oder 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten

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

Mekinist 2 mg Filmtabletten

EU/1/14/931/005

EU/1/14/931/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Juni 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 0,5 mg Trametinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

7 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/001 7 Filmtabletten
EU/1/14/931/002 30 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mekinist 0,5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mekinist 0,5 mg Tabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 0,5 mg Trametinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

7 Tabletten
30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/001	7 Filmtabletten
EU/1/14/931/002	30 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mekinist 2 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 2 mg Trametinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

7 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/005 7 Filmtabletten
EU/1/14/931/006 30 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mekinist 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**FLASCHENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Mekinist 2 mg Tabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 2 mg Trametinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

7 Tabletten
30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren. Die Flasche fest verschlossen halten.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/005	7 Filmtabletten
EU/1/14/931/006	30 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Mekinist 0,5 mg Filmtabl. Mekinist 2 mg Filmtabl. Trametinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Mekinist und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mekinist beachten?
3. Wie ist Mekinist einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Mekinist aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Mekinist und wofür wird es angewendet?

Mekinist ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Trametinib enthält. Es wird entweder allein oder in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, das Dabrafenib enthält, zur Behandlung einer Art von Hautkrebs, Melanom genannt, der sich in andere Körperregionen ausgebreitet hat oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann, angewendet.

Mekinist in Kombination mit Dabrafenib wird auch verwendet, um zu verhindern, dass ein Melanom, das chirurgisch entfernt wurde, wieder auftritt.

Mekinist in Kombination mit Dabrafenib wird ebenfalls zur Behandlung einer Art von Lungenkrebs namens nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) angewendet.

Beide Krebsarten haben eine bestimmte Veränderung (Mutation) an der Position V600 des sogenannten BRAF-Gens. Die Mutation in diesem Gen kann zur Entstehung der Krebserkrankung beigetragen haben. Ihr Arzneimittel zielt auf Proteine, die von diesem mutierten Gen gebildet werden, ab, und verzögert oder stoppt die Entwicklung Ihrer Krebserkrankung.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Mekinist beachten?

Mekinist sollte nur zur Behandlung von Melanomen und NSCLC mit einer Mutation im BRAF-Gen angewendet werden. Ihr Arzt wird deshalb vor Behandlungsbeginn einen Test auf diese Mutation durchführen.

Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Sie mit der Kombination von Mekinist und Dabrafenib behandelt werden sollen, **lesen Sie die Gebrauchsinformation zu Dabrafenib sowie diese Gebrauchsinformation sorgfältig durch.**

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Mekinist darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Trametinib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie glauben, dass dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ihr Arzneimittel einnehmen. Ihr Arzt muss wissen, wenn Sie:

- irgendwelche **Leberbeschwerden** haben. Ihr Arzt wird Ihnen Blutproben abnehmen, um Ihre Leberfunktion zu überwachen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.
- **Nierenbeschwerden** haben oder hatten.
- **Lungen- oder Atemprobleme** haben oder hatten.
- Herzbeschwerden wie Herzversagen (dies kann Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen im Liegen, Schwellungen der Füße oder Beine verursachen) oder Probleme mit Ihrem Herzschlag haben. Ihr Arzt sollte Ihre Herzfunktion vor und während der Behandlung überprüfen.
- Augenbeschwerden einschließlich einer Verstopfung der Vene, die aus dem Auge herausführt (Netzhautvenenverschluss), oder eine Augenschwellung infolge einer Flüssigkeitsansammlung (Chorioretinopathie) haben.

Bevor Sie Mekinist in Kombination mit Dabrafenib einnehmen, muss Ihr Arzt wissen, wenn Sie:

- **an einer anderen Krebsart als einem Melanom oder NSCLC erkrankt waren**, da für Sie ein größeres Risiko bestehen kann, andere Krebsarten als Hautkrebs zu entwickeln, wenn Sie Mekinist einnehmen.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie glauben, dass eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft.

Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

Bei einigen Menschen, die Mekinist einnehmen, können sich andere Krankheiten und Zustände entwickeln, die schwerwiegend sein können. Sie müssen wissen, auf welche wichtigen Symptome Sie achten müssen.

Blutungen

Die Einnahme von Mekinist oder der Kombination von Mekinist mit Dabrafenib kann ernsthafte Blutungen verursachen, einschließlich Blutungen in Ihrem Gehirn, im Verdauungsapparat (wie Magen, Mastdarm oder Dick- und Dünndarm), den Lungen oder anderen Organen, die zum Tod führen können. Symptome können beinhalten:

- Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwächegefühl
- Blut im Stuhl oder schwarze Stühle
- Blut im Urin
- Magenschmerzen
- Aushusten / Erbrechen von Blut.

Informieren Sie so schnell wie möglich **Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Fieber

Die Einnahme von Mekinist oder der Kombination von Mekinist und Dabrafenib kann Fieber verursachen, wobei dies bei Einnahme der Kombination wahrscheinlicher ist (siehe auch Abschnitt 4). In einigen Fällen können Personen mit Fieber einen niedrigen Blutdruck, Schwindel oder andere Symptome entwickeln.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine Körpertemperatur über 38 °C entwickeln oder Sie spüren, dass Fieber auftritt, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Herzerkrankung

Mekinist kann bei Personen, die Mekinist in Kombination mit Dabrafenib einnehmen, Herzbeschwerden verursachen oder bestehende Herzbeschwerden verschlimmern (siehe auch „Herzerkrankung“ im Abschnitt 4).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine Herzerkrankung haben. Ihr Arzt wird Tests durchführen, um zu überprüfen, ob Ihr Herz vor und während Ihrer Behandlung mit diesem Arzneimittel ordnungsgemäß arbeitet. Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie fühlen, dass Ihr Herz klopft, rast oder unregelmäßig schlägt, oder wenn Ihnen schwindlig ist, Sie müde, benommen oder kurzatmig sind oder Ihre Beine anschwellen. Falls erforderlich, wird Ihr Arzt entscheiden, Ihre Behandlung zu unterbrechen oder ganz zu beenden.

Hautveränderungen, die auf einen neu auftretenden Hautkrebs hinweisen können

Ihr Arzt wird Ihre Haut untersuchen, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, und in regelmäßigen Abständen, während Sie das Arzneimittel einnehmen. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn Sie irgendwelche Hautveränderungen bemerken, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, oder nach der Behandlung (siehe auch Abschnitt 4).

Augenprobleme

Sie sollten Ihre Augen von Ihrem Arzt untersuchen lassen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine Augenrötung oder Reizung, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen oder andere Veränderungen des Sehvermögens während der Behandlung bemerken (siehe auch Abschnitt 4).

Mekinist kann Augenbeschwerden einschließlich Erblindung verursachen. Mekinist wird nicht empfohlen, wenn Sie jemals einen Verschluss einer Vene im Auge (Netzhautvenenverschluss) hatten. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome für Augenbeschwerden während der Behandlung bekommen: verschwommenes Sehen, Sehverlust oder andere Veränderungen des Sehvermögens, Sehen von farbigen Flecken oder Lichthöfen (Sehen von undeutlichen Umrissen um Gegenstände herum). Falls erforderlich, wird Ihr Arzt entscheiden, Ihre Behandlung zu unterbrechen oder ganz zu beenden.

Leberprobleme

Mekinist allein oder in Kombination mit Dabrafenib, kann Leberprobleme verursachen, die sich zu ernsthaften Zuständen wie Leberentzündungen oder Leberversagen, die tödlich verlaufen können, entwickeln können. Ihr Arzt wird Sie regelmäßig untersuchen. Anzeichen, dass Ihre Leber nicht mehr richtig arbeiten könnte, beinhalten:

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Magenschmerzen (Unterleibsschmerzen)
- Gelbfärbung Ihrer Haut oder Ihrer Augen (Gelbsucht)
- Dunkelfärbung des Urins
- Hautjucken.

Informieren Sie so schnell wie möglich **Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Lungen- oder Atembeschwerden

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Lungen- oder Atembeschwerden haben, einschließlich Atemschwierigkeiten, die oft mit trockenem Husten, Kurzatmigkeit und Müdigkeit einhergehen. Ihr Arzt wird möglicherweise Lungenfunktionstests durchführen, bevor Sie Ihr Arzneimittel einnehmen.

Muskelschmerzen

Mekinist kann zu einem Zerfall von Muskelgewebe führen (Rhabdomyolyse). **Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken:

- Muskelschmerzen
- Dunkelfärbung des Urins infolge von Nierenschäden.

Falls erforderlich, wird Ihr Arzt entscheiden, Ihre Behandlung zu unterbrechen oder ganz zu beenden.

→ **Lesen Sie die Information „Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen“ im Abschnitt 4 dieser Gebrauchsinformation.**

Perforation des Magens oder der Darmwand (Magen-/Darmdurchbruch)

Die Einnahme von Mekinist oder der Kombination von Mekinist und Dabrafenib kann das Risiko der Entwicklung eines Magen- oder Darmdurchbruchs erhöhen. Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie starke Bauchschmerzen haben.

Schwere Hautreaktionen

Vereinzelt wurde berichtet, dass bei Einnahme von Mekinist in Kombination mit Dabrafenib schwere Hautreaktionen auftreten können. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Veränderungen an Ihrer Haut bemerken (siehe Abschnitt 4 zu Symptomen, auf die man achten sollte).

Eine entzündliche Erkrankung, die vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten betrifft

Eine entzündliche Erkrankung, die vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten betrifft (Sarkoidose). Häufige Symptome können Husten, Atemnot, geschwollene Lymphknoten, Sehstörungen, Fieber, Ermüdung, Schmerzen und Schwellungen der Gelenke sowie weiche Knötchen der Haut sein. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Erkrankungen des Immunsystems

Mekinist in Kombination mit Dabrafenib kann in seltenen Fällen eine Erkrankung (hämophagozytische Lymphohistiozytose/HLH) verursachen, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen, sogenannte Histiozyten und Lymphozyten, produziert. Zu den Symptomen können eine vergrößerte Leber und/oder Milz, Hautausschlag, Vergrößerung der Lymphknoten, Atemprobleme, Neigung zu Blutergüssen, Nierenfunktionsbeeinträchtigungen und Herzprobleme zählen. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen gleichzeitig mehrere Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphdrüsen, Blutergüsse oder Hautausschlag auftreten.

Tumorlyse-Syndrom

Wenn bei Ihnen die folgenden Symptome auftreten, informieren Sie sofort Ihren Arzt, da dies ein lebensbedrohlicher Zustand sein kann: Übelkeit, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle, Trübung des Urins, Abnahme der Urinausscheidung und Müdigkeit. Diese können durch eine Gruppe von Stoffwechselkomplikationen verursacht werden, die während der Krebsbehandlung auftreten können und durch die Abbauprodukte absterbender Krebszellen verursacht werden (Tumorlyse-Syndrom oder TLS) und zu Veränderungen der Nierenfunktion führen können (siehe auch Abschnitt 4).

Kinder und Jugendliche

Mekinist wird nicht für Kinder und Jugendliche empfohlen, da die Wirkungen von Mekinist bei Personen unter 18 Jahren nicht bekannt sind.

Einnahme von Mekinist zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie vor Beginn der Behandlung Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch, wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Führen Sie eine Liste der Arzneimittel, die Sie einnehmen, so dass Sie diese Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen können, wenn Sie ein neues Arzneimittel erhalten.

Einnahme von Mekinist zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Es ist wichtig, Mekinist auf nüchternen Magen einzunehmen, da Nahrung die Weise, wie ihr Arzneimittel vom Körper aufgenommen wird, beeinflusst (siehe Abschnitt 3).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Mekinist wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

- Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Mekinist kann das ungeborene Kind schädigen.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode (Empfängnisverhütung) anwenden, solange Sie Mekinist einnehmen und für mindestens 16 Wochen nach dem Absetzen.
- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung, die Hormone enthalten (wie die Pille, Injektionen oder Pflaster), wirken möglicherweise nicht richtig, wenn Sie Mekinist in Kombination mit Dabrafenib einnehmen. Sie müssen eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, damit Sie nicht schwanger werden, während Sie diese Kombination von Arzneimitteln einnehmen. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.
- Sollten Sie während der Einnahme von Mekinist schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Mekinist wird nicht während der Stillzeit empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Mekinist in die Muttermilch übergehen.

Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, müssen Sie Ihren Arzt informieren. Es wird empfohlen, nicht zu stillen, während Sie Mekinist einnehmen. Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, ob Sie Mekinist einnehmen oder stillen wollen.

Fortpflanzungsfähigkeit – sowohl Männer als auch Frauen

Mekinist kann die Fortpflanzungsfähigkeit von Männern als auch von Frauen beeinträchtigen.

Einnahme von Mekinist mit Dabrafenib: Dabrafenib kann dauerhaft die männliche Zeugungsfähigkeit verringern. Ferner können Männer unter der Behandlung mit Dabrafenib eine reduzierte Spermienzahl haben; deren Spermienzahl kann, auch nach Absetzen des Arzneimittels, möglicherweise nicht auf die Normalwerte zurückkehren.

Sprechen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit Dabrafenib mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten, Ihre Chancen, auch in Zukunft Kinder zu bekommen, zu verbessern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Wirkung dieses Arzneimittels auf die Zeugungs-/Gebärfähigkeit haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mekinist kann Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können. Vermeiden Sie das Führen eines Kraftfahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen, wenn Sie sich müde oder schwach fühlen, Probleme mit Ihrem Sehvermögen haben oder sich kraftlos fühlen.

Beschreibungen dieser Wirkungen sind in anderen Abschnitten (siehe Abschnitte 2 und 4) zu finden. Lesen Sie die gesamte Information in dieser Gebrauchsinformation als Orientierungshilfe.

Besprechen Sie sich mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sich irgendwie unsicher fühlen. Ihre Krankheit, die Symptome und die Behandlungssituation können auch Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinflussen.

Mekinist enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Mekinist einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wieviel einzunehmen ist

Die übliche Dosis von Mekinist, sowohl bei alleiniger Einnahme als auch in Kombination mit Dabrafenib, beträgt eine 2 mg Tablette einmal am Tag. Die empfohlene Dosis von Dabrafenib bei Einnahme in Kombination mit Mekinist beträgt 150 mg zweimal täglich.

Ihr Arzt kann darüber entscheiden, die Dosis zu reduzieren, falls bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten.

Nehmen Sie nicht mehr Mekinist ein, als Ihr Arzt Ihnen empfohlen hat, da dies das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Wie es einzunehmen ist

Schlucken Sie die Tablette als Ganzes mit einem vollen Glas Wasser.

Nehmen Sie Mekinist einmal am Tag auf nüchternen Magen ein (mindestens 1 Stunde vor einer Mahlzeit oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit). Dies bedeutet, dass

- Sie nach Einnahme von Mekinist mindestens 1 Stunde warten müssen, bevor Sie Nahrung zu sich nehmen können.
- Sie nach dem Essen mindestens 2 Stunden warten müssen, bevor Sie Mekinist einnehmen können.

Nehmen Sie Mekinist jeden Tag immer zur gleichen Zeit ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Mekinist eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Mekinist-Tabletten eingenommen haben, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung, um Rat zu erhalten. Wenn möglich, zeigen Sie ihnen die Mekinist-Packung und diese Gebrauchsinformation.

Wenn Sie die Einnahme von Mekinist vergessen haben

Wenn die vergessene Einnahme weniger als 12 Stunden zurückliegt, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie sich daran erinnern.

Wenn die vergessene Einnahme mehr als 12 Stunden zurückliegt, lassen Sie diese Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie üblich ein. Dann fahren Sie mit der Einnahme Ihrer Tabletten zu den üblichen Zeiten wie gewohnt fort.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Mekinist abbrechen

Nehmen Sie Mekinist so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt. Setzen Sie es nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt hat Sie dazu aufgefordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wie sollten Sie Mekinist in Kombination mit Dabrafenib einnehmen?

- Nehmen Sie Mekinist in Kombination mit Dabrafenib immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Ändern Sie nicht Ihre Dosis oder setzen Sie Mekinist oder Dabrafenib nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal hat Ihnen dazu geraten.
- Nehmen Sie **Mekinist einmal am Tag und Dabrafenib zweimal am Tag** ein. Die Gewohnheit, beide Arzneimittel jeden Tag zu den gleichen Zeiten einzunehmen, kann für Sie vorteilhaft sein. Mekinist sollte entweder mit der morgendlichen Dabrafenib-Dosis **oder** der abendlichen Dabrafenib-Dosis eingenommen werden. Die Dabrafenib-Dosen sollten etwa im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden.

- Nehmen Sie Mekinist und Dabrafenib auf nüchternen Magen ein, also mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Nehmen Sie die Arzneimittel mit einem vollen Glas Wasser ein.
- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis von Mekinist oder Dabrafenib vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Holen Sie versäumte Dosen nicht nach, sondern nehmen Sie Ihre nächste Dosis genau zu der für Sie üblichen Zeit ein, wenn:
 - es weniger als 12 Stunden bis zur nächsten Dosis von Mekinist sind (muss einmal täglich eingenommen werden).
 - es weniger als 6 Stunden bis zur nächsten Dosis von Dabrafenib sind (muss zweimal täglich eingenommen werden).
- Wenn Sie zu viel an Mekinist oder Dabrafenib eingenommen haben, setzen Sie sich mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung. Wenn möglich nehmen Sie die Mekinist-Tabletten und Dabrafenib-Kapseln mit, und zeigen Sie ihnen die Mekinist- und Dabrafenib-Packung mit den dazugehörigen Gebrauchsinformationen.
- Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosen von Mekinist und Dabrafenib zu verringern. Nehmen Sie Mekinist und Dabrafenib genau nach den Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals ein.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Herzerkrankung

Mekinist kann die Leistung Ihres Herzens beeinflussen, mit der es Blut pumpt. Es ist wahrscheinlicher, dass dies Personen mit bestehenden Herzbeschwerden betrifft. Sie werden während der Einnahme von Mekinist auf jegliche Herzbeschwerden hin überwacht werden. Anzeichen und Symptome für Herzbeschwerden können beinhalten:

- Gefühl, als würde Ihr Herz pochen, rasen oder unregelmäßig schlagen
- Schwindelgefühl
- Müdigkeit
- Benommenheitsgefühl
- Kurzatmigkeit
- Schwellungen in den Beinen.

Informieren Sie so schnell wie möglich **Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken, sowohl bei erstmaligem Auftreten als auch bei Verschlechterung dieser Symptome.

Bluthochdruck

Mekinist kann Bluthochdruck (Hypertonie) oder eine Verschlechterung eines bestehenden Bluthochdrucks verursachen. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihren Blutdruck während der Behandlung mit Mekinist überprüfen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Bluthochdruck entwickeln, Ihr Blutdruck sich verschlechtert, oder Sie starke Kopfschmerzen, Benommenheit oder Schwindel haben.

Blutungsprobleme

Mekinist kann ernsthafte Blutungsprobleme verursachen, besonders in Ihrem Gehirn oder Magen. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal und holen Sie umgehend medizinische Hilfe, wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Anzeichen für eine Blutung haben, einschließlich:

- Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwäche
- Aushusten von Blut oder Blutklumpchen

- Erbrechen mit Blut oder Erbrochenes, das wie „Kaffeesatz“ aussieht
- rote oder schwarze Stühle, die wie Teer aussehen.

Augenbeschwerden (Sehstörungen)

Mekinist kann Augenbeschwerden verursachen. Mekinist wird nicht empfohlen, wenn Sie jemals eine Verstopfung einer Vene im Auge (Netzhautvenenverschluss) hatten. Ihr Arzt wird Ihnen eine Augenuntersuchung anraten, bevor und während Sie Mekinist einnehmen. Ihr Arzt kann Sie auffordern, die Einnahme von Mekinist einzustellen oder Sie an einen Spezialisten überweisen, wenn Sie Anzeichen und Symptome entwickeln, die Ihr Sehvermögen betreffen, einschließlich:

- Verlust des Sehvermögens
- Rötung und Reizung der Augen
- Sehen von farbigen Flecken
- Sehen von Lichthöfen (verschwommene Umrisse um Gegenstände)
- verschwommenes Sehen.

Hautveränderungen

Vereinzelt wurde berichtet, dass bei Einnahme von Mekinist in Kombination mit Dabrafenib schwere Hautreaktionen auftreten können. Wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Rötliche Flecken am Rumpf, die kreisförmig oder schießscheibenartig sind, mit zentraler Blasenbildung. Hautabschälung. Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schweren Hauthausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen (Stevens-Johnson-Syndrom).
- Ausgedehnter Hauthausschlag, Fieber, vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom).

→ Beenden Sie die Einnahme des Medikaments und suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Bei bis zu 3 von 100 Personen, die Mekinist in Kombination mit Dabrafenib einnehmen, kann sich eine andere Art von Hautkrebs, *kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)* genannt, entwickeln. Andere können eine Art von Hautkrebs, *Basalzellkarzinom (BCC)* genannt, entwickeln. Üblicherweise bleiben diese Hautveränderungen örtlich begrenzt und können mittels Operation entfernt werden, wobei die Behandlung mit Mekinist und Dabrafenib ohne Unterbrechung fortgesetzt werden kann.

Einige Personen können unter der Behandlung mit Mekinist in Kombination mit Dabrafenib feststellen, dass neue Melanome auftreten. Diese Melanome werden üblicherweise mittels Operation entfernt, wobei die Behandlung mit Mekinist und Dabrafenib ohne Unterbrechung fortgesetzt werden kann.

Ihr Arzt wird, bevor Sie mit der Einnahme von Dabrafenib beginnen, Ihre Haut untersuchen und diese Untersuchungen monatlich, während Sie Dabrafenib einnehmen, und für weitere 6 Monate, nachdem Sie es abgesetzt haben, vornehmen. Diese Untersuchungen dienen dazu, neue Hauttumore aufzuspüren.

Ihr Arzt wird ebenso Ihren Kopf, Hals, Mund und Ihre Lymphknoten untersuchen, ferner werden regelmäßige Aufnahmen von Ihrem Oberkörper und Bauchbereich (Computertomographie(CT)-Aufnahmen genannt) gemacht werden. Sie werden sich auch Blutuntersuchungen unterziehen müssen. Diese Untersuchungen dienen dazu, irgendwelche anderen Krebsarten, einschließlich des Plattenzellkarzinoms zu entdecken, die sich in Ihrem Körper entwickeln können. Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) und des Afters werden ebenso vor Beginn und nach Ihrer Behandlung empfohlen.

Mekinist als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib kann Hauthausschlag oder Akne-artigen Ausschlag verursachen. Befolgen Sie die Anweisungen Ihres Arztes, um einem Hauthausschlag vorzubeugen. Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken, sowohl bei erstmaligem Auftreten als auch bei Verschlechterung dieser Symptome.

Setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie einen schweren Hautausschlag mit irgendeinem der folgenden Symptome bekommen: Bläschen auf Ihrer Haut, Bläschen oder Entzündungen in Ihrem Mund, Abschälen der Haut, Fieber, Rötung oder Schwellung Ihres Gesichts oder Ihrer Fußsohlen.

Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendeinen Hautausschlag bekommen, oder wenn sich der Hautausschlag verschlechtert.

Muskelschmerzen

Mekinist kann einen Zerfall von Muskelgewebe (Rhabdomyolyse) zur Folge haben. Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen neue Symptome auftreten oder sich bestehende verschlechtern, einschließlich:

- Muskelschmerzen
- Dunkelfärbung des Urins infolge von Nierenschäden

Lungen- oder Atembeschwerden

Mekinist kann eine Entzündung der Lungen (Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung) hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie irgendwelche neuen oder sich verschlechternden Symptome für Lungen- oder Atembeschwerden entwickeln, einschließlich:

- Kurzatmigkeit
- Husten
- Müdigkeit

Erkrankungen des Immunsystems

Wenn bei Ihnen gleichzeitig mehrere Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphdrüsen, Blutergüsse oder Hautausschlag auftreten, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Diese können Anzeichen für eine Erkrankung sein, bei der das Immunsystem zu viele infektionsbekämpfende Zellen, sogenannte Histiozyten und Lymphozyten, produziert, die verschiedene Symptome hervorrufen können (hämophagozytische Lymphohistiozytose), siehe Abschnitt 2 (Häufigkeit „Selten“).

Tumorlyse-Syndrom

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn bei Ihnen die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Muskelkrämpfe, Krampfanfälle, Trübung des Urins, Abnahme der Urinausscheidung und Müdigkeit. Diese können Anzeichen für einen Zustand sein, der auf einen schnellen Abbau von Krebszellen zurückzuführen ist und bei manchen Menschen tödlich sein kann (Tumorlyse-Syndrom oder TLS), siehe Abschnitt 2 (Häufigkeit nicht bekannt).

Mögliche Nebenwirkungen bei Patienten, die Mekinist allein einnehmen

Die Nebenwirkungen, die Sie an sich beobachten können, wenn Sie Mekinist allein einnehmen, beinhalten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Blutungen an verschiedenen Stellen im Körper, die leicht oder schwer sein können
- Husten
- Kurzatmigkeit
- Durchfall
- Übelkeit, Erbrechen
- Verstopfung
- Magenschmerzen
- Mundtrockenheit
- Hautausschlag, Akne-artiger Hautausschlag, Rötung des Gesichts, trockene oder juckende Haut (siehe auch „Hautveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare

- Energiemangel, Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl
- Schwellung der Hände oder Füße (peripheres Ödem)
- Fieber

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abnormale Ergebnisse von Bluttests bezogen auf die Leber

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Entzündung der Haarbälge in der Haut
- Erkrankungen der Nägel wie Veränderungen des Nagelbetts, Nagelschmerzen, Infektionen und Schwellungen der Nagelhäute
- Hautinfektion (Zellulitis)
- Hautausschlag mit eitriegen Bläschen (siehe auch „Hautveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Austrocknung (Wasser- oder Flüssigkeitsmangel)
- Verschwommenes Sehen
- Schwellungen um die Augen herum
- Probleme mit dem Sehvermögen (siehe auch „Augenbeschwerden (Sehstörungen)“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Änderungen in der Art, wie das Herz Blut pumpt (linksventrikuläre Dysfunktion) (siehe auch „Herzerkrankung“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Langsamerer Puls als normal und/oder Abnahme der Herzfrequenz
- Örtlich begrenzte Schwellungen des Gewebes
- Lungenentzündung (Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung)
- Wunde Stellen im Mund oder Mundgeschwüre, Entzündung der Schleimhäute
- Rötung, spröde oder eingerissene Haut
- Gerötete, schmerzende Hände und Füße
- Schwellung des Gesichts
- Entzündung der Schleimhaut
- Schwächegefühl
- Probleme mit den Nerven, die Schmerzen, Empfindungsstörungen oder Kribbeln in Händen und Füßen und/oder Muskelschwäche verursachen können (periphere Neuropathie)

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Verringerte Zahl roter Blutzellen (Anämie), abnormale Tests bezogen auf die Kreatin-Phosphokinase, einem Enzym, das hauptsächlich im Herz, Gehirn und in Skelettmuskeln gefunden wird

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwellung des Auges infolge eines Flüssigkeitsaustritts (Chorioretinopathie) (siehe auch „Augenbeschwerden (Sehstörungen)“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Anschwellung der Nerven im Augenhintergrund (Papillenödem) (siehe auch „Augenbeschwerden (Sehstörungen)“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Ablösung der lichtempfindlichen Membran auf der Rückseite des Auges (Netzhaut) von ihren unterstützenden Schichten (Netzhautablösung) (siehe auch „Augenbeschwerden (Sehstörungen)“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Verschluss einer Vene im Auge (Netzhautvenenverschluss) (siehe auch „Augenbeschwerden (Sehstörungen)“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Verringerte Pumpleistung des Herzens, die Kurzatmigkeit, extreme Müdigkeit und Schwellungen der Fußgelenke und Beine verursachen kann (Herzinsuffizienz)
- Magen- oder Darmdurchbruch (Perforation)
- Entzündung des Darms (Kolitis)
- Zerfall von Muskelgewebe, der Muskelschmerzen und Nierenschäden verursachen kann (Rhabdomyolyse)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Unregelmäßiger Herzschlag (atrioventrikulärer Block)

Nebenwirkungen bei gemeinsamer Einnahme von Mekinist und Dabrafenib

Wenn Sie Mekinist und Dabrafenib gemeinsam einnehmen, können Sie eine oder mehrere der oben aufgelisteten Nebenwirkungen bekommen, auch wenn die Häufigkeit sich verändern (erhöhen oder verringern) kann.

Auch können Sie **zusätzliche Nebenwirkungen durch die gleichzeitige Einnahme von Dabrafenib mit Mekinist bekommen**, wie in der nachfolgenden Aufstellung aufgeführt.

Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome an sich bemerken, sowohl bei erstmaligem Auftreten als auch bei Verschlechterung dieser Symptome.

Lesen Sie bitte die Gebrauchsinformation von Dabrafenib bezüglich genauerer Informationen über die Nebenwirkungen, die Sie bekommen können, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Die Nebenwirkungen, die Sie bei Einnahme von Mekinist in Kombination mit Dabrafenib an sich bemerken können, sind wie folgt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Nasen- und Rachenrauminfektion
- Verringelter Appetit
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Blutungen an verschiedenen Stellen des Körpers, die leicht oder schwerwiegend sein können (Hämorrhagie)
- Husten
- Magenschmerzen
- Verstopfung
- Durchfall
- Übelkeit, Erbrechen
- Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz, Rötung der Haut
- Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen oder Schmerzen in den Händen und Füßen
- Muskelkrämpfe
- Energiemangel, Schwächegefühl
- Schüttelfrost
- Schwellungen der Hände oder Füße (peripheres Ödem)
- Fieber
- Grippeähnliche Erkrankung

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Abnormale Ergebnisse von Bluttests bezogen auf die Leber

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Harnwegsinfektion
- Hautveränderungen, einschließlich Hautinfektion (Zellulitis), Entzündung der Haarbälge in der Haut, Erkrankungen der Nägel wie Veränderungen des Nagelbetts, Nagelschmerzen, Infektionen und Schwellungen der Nagelhäute, Hautausschlag mit eitrigen Bläschen, kutanes Plattenepithelkarzinom (eine Art von Hautkrebs), Papillom (eine Art von Hautkrebs, die üblicherweise nicht gefährlich ist), warzenähnliche Wucherungen, erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut (siehe auch „Hautveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Austrocknung (Wasser- oder Flüssigkeitsmangel)
- Verschwommenes Sehen, Probleme mit dem Sehvermögen, Entzündung der Augen (Uveitis)

- Verringerte Pumpleistung des Herzens
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Örtlich begrenzte Schwellungen des Gewebes
- Kurzatmigkeit
- Trockener Mund
- Wunde Stellen im Mund oder Mundgeschwüre, Entzündung der Schleimhäute
- Akne-artige Ausschläge
- Verdickung der äußeren Hautschicht (Hyperkeratose), Stellen von dicker, schuppiger oder verkrusteter Haut (Aktinische Keratose), spröde oder eingerissene Haut
- Erhöhtes Schwitzen, Nachtschweiß
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare
- Gerötete, schmerzende Hände und Füße
- Entzündung der Fettschicht unter der Haut (Pannikulitis)
- Entzündung der Schleimhaut
- Schwellung des Gesichts
- Probleme mit den Nerven, die Schmerzen, Empfindungsstörungen oder Kribbeln in Händen und Füßen und/oder Muskelschwäche verursachen können (periphere Neuropathie)

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind:

- Niedrige Zahl weißer Blutzellen
- Abnahme der Zahl der roten Blutzellen (Anämie), der Blutplättchen (Zellen, die die Blutgerinnung fördern) und einer Art von weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Erniedrigte Werte von Natrium (Hyponatriämie) oder Phosphat (Hypophosphatämie) im Blut
- Anstieg des Blutzuckerspiegels
- Anstieg der Kreatin-Phosphokinase, einem Enzym, das hauptsächlich im Herz, im Gehirn und in den Skelettmuskeln vorkommt
- Anstieg von einigen Stoffen (Enzymen), die von der Leber hergestellt werden

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Neuaufreten von Hautkrebs (Melanom)
- Hautanhängsel
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Augenveränderungen einschließlich Schwellung des Auges infolge eines Flüssigkeitsaustritts (Chorioretinopathie), Ablösung der lichtempfindlichen Membran auf der Rückseite des Auges (Netzhaut) von ihren unterstützenden Schichten (Netzhautablösung) und Schwellungen um die Augen herum
- Langsamerer Puls als normal und/oder Abnahme der Herzfrequenz
- Lungenentzündung (Pneumonitis)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Entzündung des Darms (Kolitis)
- Nierenversagen
- Entzündung der Nieren
- Eine entzündliche Erkrankung, die vor allem Haut, Lungen, Augen und Lymphknoten betrifft (Sarkoidose)
- Unregelmäßiger Herzschlag (atrioventrikulärer Block)
- Erhabene, schmerzhafte, rötliche bis purpurrote Hautflecken oder wunde Stellen, die hauptsächlich an Armen, Beinen, Gesicht und Hals auftreten und mit Fieber einhergehen (Anzeichen einer akuten febrilen neutrophilen Dermatose)

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Magen- oder Darmdurchbruch (Perforation)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis). Dies kann zu Atemlosigkeit, Fieber, Herzklopfen und Schmerzen in der Brust führen
- Entzündete, schuppige Haut (exfoliative Dermatitis)
- Hautreaktionen, lokalisiert in Tätowierungen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Mekinist aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten, mit dem Trockenmittel im Inneren (kleines zylinderförmiges Behältnis).

Vor dem Öffnen: Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach dem Öffnen: Nicht über 30°C aufbewahren. Innerhalb von 30 Tagen nach dem Öffnen verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mekinist enthält

- Der Wirkstoff ist Trametinib. Jede Filmtabllette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 0,5 mg oder 2 mg Trametinib
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablette: Mannitol (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Hypromellose (E464), Croscarmellose-Natrium (E468), Magnesiumstearat (E470b), Natriumdodecylsulfat und hochdisperses Siliciumdioxid (E551).
 - Filmüberzug: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (für die 0,5 mg Tabletten), Polysorbat 80 (E433) und Eisen(III)-oxid (E172) (für die 2 mg Tabletten)

Wie Mekinist aussieht und Inhalt der Packung

Die Mekinist 0,5 mg Filmtablletten sind gelb, annähernd oval, bikonvex, mit dem Firmenlogo auf der einen und „TT“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Die Mekinist 2 mg Filmtablletten sind rosafarben, rund, bikonvex, mit dem Firmenlogo auf der einen und „LL“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Die Filmtabletten sind in undurchsichtigen weißen Plastikflaschen mit Plastikverschluss mit Innengewinde erhältlich. Eine Flasche enthält entweder 7 oder 30 Tabletten.

Die Flaschen enthalten ein Silicagel-Trockenmittel in einem kleinen zylinderförmigen Behältnis. Das Trockenmittel muss in der Flasche verbleiben und darf nicht eingenommen werden.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Tel: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.