

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spexotras® 0,05 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid, entsprechend 4,7 mg Trametinib.

Ein ml rekonstituierte Lösung enthält 0,05 mg Trametinib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ein ml rekonstituierte Lösung enthält 100 mg Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9), 0,8 mg Methyl-Parahydroxybenzoat und 1,98 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes oder fast weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Niedriggradig malignes Gliom

Spexotras in Kombination mit Dabrafenib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (*low-grade glioma*, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen.

Hochgradig malignes Gliom

Spexotras in Kombination mit Dabrafenib wird angewendet zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (*high-grade glioma*, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Spexotras sollte von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Vor der Einnahme von Spexotras muss bei Patienten die BRAF-V600E-Mutation mittels eines *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit CE-Kennzeichnung mit der entsprechenden Zweckbestimmung bestätigt worden sein. Sollte ein IVD mit CE-Kennzeichnung nicht verfügbar sein, muss der BRAF-V600E-Nachweis durch einen alternativen validierten Test erbracht werden.

Spexotras wird in Kombination mit Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angewendet. Angaben zur Dosierung von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind der entsprechenden Fachinformation zu entnehmen.

Dosierung

Die empfohlene, einmal täglich einzunehmende Dosis von Spexotras richtet sich nach dem Körpergewicht (Tabelle 1).

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Spexotras sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität fortgeführt werden. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit Gliom vor, die älter als 18 Jahre sind, daher sollte die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter auf der Grundlage des Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten nach Einschätzung des Arztes erfolgen.

Versäumte oder verspätete Dosis

Wurde eine Dosis von Spexotras versäumt, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten geplanten Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt. Falls es nach der Einnahme von Spexotras zu Erbrechen kommt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen; stattdessen sollte die nächste Dosis zum nächsten geplanten Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Dosisanpassung

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung der Behandlung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 2).

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis sowohl von Trametinib als auch Dabrafenib 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 Auswurfraction (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

Bei den Nebenwirkungen „kutane maligne Erkrankungen“ werden keine Dosisanpassungen oder Unterbrechungen empfohlen (weitere Angaben siehe Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

Die empfohlenen Dosisreduktionen auf ungefähr 75 % der empfohlenen Dosis (erste Dosisreduktionsstufe) und ungefähr 50 % der empfohlenen Dosis (zweite Dosisreduktionsstufe) sind in Tabelle 3 auf Seite 2 dargestellt.

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Reeskalation nach dem gleichen Schema wie die Deeskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Trametinib-Dosis sollte die empfohlene Dosierung gemäß Tabelle 1 nicht überschreiten.

Dosisanpassungen bei ausgewählten Nebenwirkungen

Pyrexie

Wenn die Körpertemperatur des Patienten $\geq 38^\circ\text{C}$ beträgt, sollte die Therapie mit Trametinib und Dabrafenib unterbrochen werden. 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

Tabelle 1 Dosierungsschema nach Körpergewicht

Körpergewicht*	Empfohlene Dosis	
	Volumen der Lösung zum Einnehmen (ml) einmal täglich	entspricht mg Trametinib
8 kg	6 ml	0,30 mg
9 bis 10 kg	7 ml	0,35 mg
11 kg	8 ml	0,40 mg
12 bis 13 kg	9 ml	0,45 mg
14 bis 17 kg	11 ml	0,55 mg
18 bis 21 kg	14 ml	0,70 mg
22 bis 25 kg	17 ml	0,85 mg
26 bis 29 kg	18 ml	0,90 mg
30 bis 33 kg	20 ml	1 mg
34 bis 37 kg	23 ml	1,15 mg
38 bis 41 kg	25 ml	1,25 mg
42 bis 45 kg	28 ml	1,40 mg
46 bis 50 kg	32 ml	1,60 mg
≥ 51 kg	40 ml	2 mg

* Falls erforderlich, ist das Körpergewicht auf das nächste kg zu runden.
Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 8 kg wurde keine empfohlene Dosis ermittelt.
Dosierungshinweise für die Behandlung mit Dabrafenib bei Anwendung in Kombination mit Spexotras sind den Abschnitten „Dosierung“ und „Art der Anwendung“ in der Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung 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.

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

Verringerung der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Die Behandlung mit Trametinib sollte bei Patienten mit einer asymptomatischen absoluten Abnahme der LVEF > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert und einer Auswurf fraktion unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Gabe 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 Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib 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 dauerhaft abgesetzt werden. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das unten in der Tabelle 4 beschriebene Dosismodifikationsschema für Trametinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei bestätigten RVO- oder RPED-Fällen erforderlich.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Trametinib muss 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 klinischer Untersuchungen bedürfen, ausgesetzt werden. Trametinib muss bei Patienten, bei denen eine behandlungsbedingte ILK oder Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von

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

Grad (CTCAE) *	Empfohlene Dosisanpassung für Trametinib
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. Hinweise zu Dosisstufen siehe Tabelle 3.
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. Hinweise zu Dosisstufen siehe Tabelle 3.

* Einteilung des Schweregrads klinischer Nebenwirkungen nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE)

Tabelle 3 Empfohlene Dosisreduktionsstufen bei Nebenwirkungen

Körpergewicht	Empfohlene Dosis	Reduzierte Dosis	
	ml Lösung (mg Trametinib) (einmal täglich)	Dosis nach der ersten Reduktion (einmal täglich)	Dosis nach der zweiten Reduktion (einmal täglich)
8 kg	6 ml (0,30 mg)	5 ml	3 ml
9 bis 10 kg	7 ml (0,35 mg)	5 ml	4 ml
11 kg	8 ml (0,40 mg)	6 ml	4 ml
12 bis 13 kg	9 ml (0,45 mg)	7 ml	5 ml
14 bis 17 kg	11 ml (0,55 mg)	8 ml	6 ml
18 bis 21 kg	14 ml (0,70 mg)	11 ml	7 ml
22 bis 25 kg	17 ml (0,85 mg)	13 ml	9 ml
26 bis 29 kg	18 ml (0,90 mg)	14 ml	9 ml
30 bis 33 kg	20 ml (1 mg)	15 ml	10 ml
34 bis 37 kg	23 ml (1,15 mg)	17 ml	12 ml
38 bis 41 kg	25 ml (1,25 mg)	19 ml	13 ml
42 bis 45 kg	28 ml (1,40 mg)	21 ml	14 ml
46 bis 50 kg	32 ml (1,60 mg)	24 ml	16 ml
≥ 51 kg	40 ml (2 mg)	30 ml	20 ml

Eine Dosisanpassung von Spexotras auf unter 50 % der empfohlenen Dosis wird nicht empfohlen.

Tabelle 4 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 oder 3	Unterbrechung der Behandlung mit Trametinib für bis zu 3 Wochen.
RPED der Grade 2 oder 3, die sich auf die Grade 0 oder 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Wiederaufnahme der Behandlung mit Trametinib in einer niedrigeren Dosis (siehe Tabelle 3) oder Absetzen von Trametinib bei Patienten, die die niedrigste Dosisstufe erhalten.
RPED der Grade 2 oder 3, die sich nicht mindestens auf Grad 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Dauerhaftes Absetzen von Trametinib.

Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien kontrolliert

werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie 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 Dosisanpas-

sung 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 (siehe Abschnitt 4.4).

***Besondere Patientengruppen
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 sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Daten zu Trametinib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor; daher kann die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2). Trametinib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib bei Kindern im Alter von unter 1 Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Studien an juvenilen Tieren haben Wirkungen von Trametinib gezeigt, die bei erwachsenen Tieren nicht beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Die Datenlage zur längerfristigen Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ist derzeit begrenzt.

Art der Anwendung

Spexotras ist zum Einnehmen bestimmt.

Spexotras Pulver muss vor der Abgabe von einem Apotheker zu einer Lösung zum Einnehmen rekonstituiert werden. Zudem wird dazu geraten, dass dem Patienten oder der Betreuungsperson vor Verabreichung der ersten Dosis von einer medizinischen Fachperson erklärt wird, wie die verschriebene tägliche Dosis der Lösung zum Einnehmen zu verabreichen ist.

Die Exposition gegenüber Spexotras wird nicht durch die Nahrung beeinflusst (siehe Abschnitt 5.2). Spexotras sollte zur gleichen Zeit wie die Dabrafenib Tablette zur Herstellung einer Suspension eingenommen werden, bei der die Exposition mit Nahrung reduziert ist. Spexotras sollte daher ohne Nahrung eingenommen werden, d.h. mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2). Stillen und/oder die Gabe von Säuglingsnahrung nach Bedarf ist möglich, wenn ein Patient die Einnahme unter Nüchternbedingungen nicht verträgt.

Es wird empfohlen, die Dosis von Spexotras jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt mit Hilfe

der mitgelieferten wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen einzunehmen. Die einmal tägliche Spexotras-Dosis sollte jeden Tag zur gleichen Zeit und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Dabrafenib-Dosis eingenommen werden.

Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine nasogastrale Sonde gelegt ist, kann die Spexotras Lösung zum Einnehmen über die Sonde verabreicht werden.

Hinweise zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6.

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

Spexotras ist für die Anwendung in Kombination mit Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bestimmt, da die Wirksamkeitsdaten für die Trametinib-Monotherapie und die Dabrafenib-Monotherapie beim BRAF-V600-Mutations-positiven Gliom begrenzt sind. Die Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen muss vor Einleitung der Behandlung zu Rate gezogen werden. Zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit der Dabrafenib-Behandlung siehe Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Bestimmung des BRAF-V600E-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde bei Patienten mit Gliom, das bezüglich der BRAF-V600E-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

Neue maligne Erkrankungen

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

Kutane maligne Erkrankungen

Bei erwachsenen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, wurden kutane maligne Erkrankungen wie kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom und neue primäre Melanome beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Trametinib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Trametinib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

Bei suspekten Hautveränderungen sollte dermatologische Exzision erfolgen und es ist keine Anpassung der Behandlung erforderlich. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Auf Basis des Wirkmechanismus kann Dabrafenib in Gegenwart von RAS-Mutationen das Risiko für nicht-kutane maligne Erkrankungen erhöhen. Bitte die Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Abschnitt 4.4) beachten. Bei malignen Erkrankungen mit positiver RAS-Mutation ist keine Dosisanpassung von Trametinib bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib erforderlich.

Blutungen

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten haben, wurde über hämorrhagische Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei erwachsenen Patienten ist es unter der Einnahme von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zu schweren hämorrhagischen Ereignissen und tödlich verlaufenden Blutungen gekommen. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit niedrigen Thrombozytenwerten (< 75 000/mm³) nicht ermittelt, da diese Patienten in den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe einer antithrombotischen Therapie oder von Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten wie klinisch indiziert behandelt werden.

Verringerung der linksventrikulären Auswurf-fraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verringerung der LVEF etwa einen Monat. In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monaten.

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 von 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

In klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Trametinib wurde über Fieber berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe auch Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, kann eine Pyrexie von schwerem Rigor, Dehydration und niedrigem Blutdruck, der in einigen Fällen zu akuter Niereninsuffizienz führen kann, begleitet sein. Bei pädiatrischen Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten haben, betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber 1,5 Monate.

Die Therapie mit Trametinib und Dabrafenib sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38 °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 mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden, sobald das Fieber abklingt und wie klinisch geboten (siehe Abschnitt 4.2).

Blutdruckveränderungen

In klinischen Studien mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde bei den Patienten sowohl über Hypertonie als auch über Hypotonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte zu Beginn der Behandlung gemessen und während der Behandlung überwacht werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Blutdrucks mittels Standardtherapie.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

In einer Phase-III-Studie an erwachsenen Patienten 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 erstmaligen Auftreten einer ILK oder Pneumonitis betrug 160 Tage (Streuweite 60 bis 172 Tage). In zwei Studien an erwachsenen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, entwickelten 1 % der Patienten eine Pneumonitis oder ILK (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Trametinib muss 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). Die Dabrafenib-Therapie kann in unveränderter Dosis fortgesetzt werden.

Sehstörungen

Mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschließlich RPED (*retinal pigment epithelial detachment*) und RVO (*retinal vein occlusion*) können unter Trametinib auftreten, in einigen Fällen mit einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Monaten bis zum Auftreten. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in klinischen Studien mit Trametinib an erwachsenen Patienten berichtet worden. Außerdem wurde in klinischen Studien bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, über Uveitis und Iridozyklitis berichtet.

Trametinib wird bei Patienten mit 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 4 auf Seite 2 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle einer Uveitis-Diagnose soll die Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (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 49 % der pädiatrischen Patienten in klinischen Studien mit 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.

Schwere kutane Nebenwirkungen

Bei der Anwendung einer Trametinib/Dabrafenib-Kombinationstherapie bei erwachse-

nen Patienten wurde vereinzelt von schweren kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und Arzneimittel-exanthem 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 beendet werden.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei erwachsenen Patienten unter Trametinib berichtet. In einigen Fällen waren die Patienten in der Lage, Trametinib weiter einzunehmen. In schwereren Fällen waren Hospitalisierung, Unterbrechung oder dauerhaftes Absetzen der Therapie erforderlich. Anzeichen und Symptome einer Rhabdomyolyse erfordern eine geeignete klinische Abklärung und eine Behandlung wie indiziert.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei ≤ 1 % der erwachsenen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, identifiziert. Die beobachteten Fälle bei erwachsenen Patienten waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde bei erwachsenen Patienten ebenfalls berichtet. Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Behandlung wie klinisch geboten unterbrochen werden. Trametinib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, die Leberfunktion der Patienten nach Beginn der Behandlung alle vier Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden.

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/Lungenembolie

Eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose können 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. Die Behandlung muss bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Gastrointestinale Störungen

Bei pädiatrischen Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, wurde über Kolitis und Enterokolitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde bei erwachsenen Patienten über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet. Trametinib sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für gastrointestinale Perforation, einschließlich einer Vorgeschichte von Divertikulitis, Metastasen im Gastrointestinaltrakt und gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko einer gastrointestinalen Perforation mit sich bringen, mit Vorsicht angewendet werden.

Sarkoidose

Es wurde bei erwachsenen 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.

Frauen im gebärfähigen Alter/Fertilität bei Männern

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung eine angemessene Beratung über zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung erfolgen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie und für 16 Wochen nach der letzten Dosis von Spexotras eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männliche Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib einnehmen, sollten über das potenzielle Risiko einer beeinträchtigten Spermato-genese, die irreversibel sein kann, informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Nach der Markteinführung wurde bei erwachsenen 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 Tumormasse, 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.

Sonstige BestandteileHexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9)

Spexotras Lösung zum Einnehmen enthält das Cyclodextrin Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9) (100 mg/ml). Cyclodextrine (CDs) sind sonstige Bestandteile, die die Eigenschaften des Wirkstoffs und anderer Arzneimittel beeinflussen können. In präklinischen Studien an Tieren, bei denen CDs intravenös angewendet wurden, wurden renale Toxizität und Ototoxizität beobachtet. Sicherheitsaspekte der CDs wurden während der Entwicklung und der Sicherheitsbeurteilung des Arzneimittels geprüft. Es liegen unzureichende Sicherheitsinformationen zu den Auswirkungen von CDs bei Kindern < 2 Jahren vor.

Methyl(4-hydroxybenzoat)

Dieses Arzneimittel enthält Methyl(4-hydroxybenzoat), das allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen kann.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 1,98 mg Natrium pro ml Spexotras Lösung zum Einnehmen, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g bei Einnahme der Trametinib-Tageshöchst-dosis von 2 mg (40 ml).

Kalium

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Tageshöchst-dosis, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wirkungen 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.

Wirkungen 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 Trametinib angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Einnahme zusammen mit Dabrafenib können hormonelle Kontrazeptiva jedoch weniger wirksam sein.

Wirkung des sonstigen Bestandteils Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9) auf andere Arzneimittel mit geringer Bioverfügbarkeit und geringer therapeutischer Breite

Trametinib Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg/ml Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2–6,9), welches potenziell die Löslichkeit und Bioverfügbarkeit anderer oral verabreichter Arzneimittel beeinflusst. Bei Anwendung der Trametinib Lösung zum Einnehmen mit oralen Arzneimitteln mit geringer Bioverfügbarkeit und geringer therapeutischer Breite (z. B. Imipramin, Desipramin) ist Vorsicht geboten.

Für Hinweise zu Arzneimittelwechselwirkungen von Dabrafenib, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Trametinib und für 16 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Bei Einnahme zusammen mit Dabrafenib kann sich die Wirksamkeit von oralen oder systemischen hormonellen Kontrazeptiva verringern, daher sollte während einer Trametinib/Dabrafenib-Kombinationstherapie eine andere zuverlässige Verhütungsmethode, wie eine Barrieremethode, angewendet werden. Weitere Informationen sind der Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Trametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Trametinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Falls Trametinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin unter der Behandlung mit 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. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Trametinib soll stillenden Müttern nicht gegeben werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Trametinib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Trametinib vor. An Tieren wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt, es wurden jedoch Wirkungen 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 beeinträchtigten Spermatogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Weitere Informationen sind der Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu entnehmen.

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

Trametinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Trametinib 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 Abgeschlagenheit, Schwindel und Augenproblemen diese Aktivitäten beeinträchtigen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten, die mit Trametinib in Kombination

mit Dabrafenib behandelt wurden, waren die häufigsten Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ berichtet): Pyrexie (70%), Hautausschlag (49%), Kopfschmerzen (47%), Erbrechen (40%), Fatigue (36%), Hauttrockenheit (35%), Diarrhoe (34%), Blutung (34%), Übelkeit (29%), akneiforme Dermatitis (29%), Abdominalschmerz (28%), Neutropenie (26%), Husten (24%) und erhöhte Transaminasen (22%). Bei den am häufigsten berichteten schwerwiegenden (Grad 3/4) Nebenwirkungen handelte es sich um: Neutropenie (15%), Pyrexie (11%), erhöhte Transaminasen (6%) und Gewichtszunahme (5%). Langzeitdaten zu Wachstum und Skelettreifung bei pädiatrischen Patienten sind derzeit begrenzt (siehe Abschnitt 5.3).

Das Sicherheitsprofil bei pädiatrischen Patienten stimmte weitgehend mit dem Sicherheitsprofil überein, das zuvor bei erwachsenen Patienten beobachtet wurde. Die folgenden zusätzlichen Nebenwirkungen wurden bisher nur bei erwachsenen Patienten berichtet, die mit Trametinib-Tabletten und Dabrafenib-Kapseln behandelt wurden: kutanes Plattenepithelkarzinom, seborrhische Keratose, periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie), Lymphödem, Mundtrockenheit, aktinische Keratose, Nierenversagen, Potenzierung von Strahlenschäden (häufig), Melanom, Akrochordon, Sarkoidose, Chorioretinopathie, Pneumonitis, akutes Nierenversagen, Nephritis, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit,

Rhabdomyolyse (gelegentlich), gastrointestinale Perforation, hämophagozytische Lymphohistiozytose (selten), Tumorlyse-Syndrom, Myokarditis, Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Tattoo-assoziierte Hautreaktionen (Häufigkeit nicht bekannt).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde in einem gepoolten Sicherheitsset von 171 pädiatrischen Patienten in zwei Studien bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven fortgeschrittenen soliden Tumoren untersucht. Bei Studienaufnahme waren vier (2,3%) Patienten 1 bis < 2 Jahre alt, 39 (22,8%) Patienten waren 2 bis < 6 Jahre alt, 54 (31,6%) Patienten waren 6 bis < 12 Jahre alt und 74 (43,3%) Patienten waren 12 bis < 18 Jahre alt. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 2,3 Jahre.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 5) sind nachfolgend nach MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet und gemäß der folgenden Konvention nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, < 1/10), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, < 1/100), selten ($\geq 1/10\,000$, < 1/10\,000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 Nebenwirkungen unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Paronychie, Nasopharyngitis* ¹
Häufig	Harnwegsinfektion, Zellulitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Sehr häufig	Hautpapillom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie* ² , Anämie, Leukopenie*
Häufig	Thrombozytopenie*
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Dehydratation, verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel* ³
Augenerkrankungen	
Häufig	Verschwommenes Sehen, Sehstörung, Uveitis* ⁴
Gelegentlich	Netzhautablösung, periorbitales Ödem
Herzkrankungen	
Häufig	Verringerte Auswurfraction, Bradykardie*
Gelegentlich	Atrioventrikulärer Block ⁵
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Blutung* ⁶
Häufig	Hypertonie, Hypotonie

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Husten*
Häufig	Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen*, Verstopfung, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Pankreatitis, Stomatitis
Gelegentlich	Kolitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Akneiforme Dermatitis* ⁷ , trockene Haut* ⁸ , Juckreiz, Hautausschlag* ⁹ , Erythem
Häufig	Generalisierte exfoliative Dermatitis* ¹⁰ , Haarausfall, palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Follikulitis, Hautläsion, Pannikulitis, Hyperkeratose, Lichtempfindlichkeit* ¹¹
Gelegentlich	Akute febrile neutrophile Dermatose, Hautfissuren, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität
Häufig	Myalgie*, Muskelkrämpfe* ¹²
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Pyrexie*, Fatigue* ¹³ , Gewichtszunahme
Häufig	Schleimhautentzündung, Gesichtssödem*, Schüttelfrost, peripheres Ödem, grippeartige Erkrankung
Untersuchungen	
Sehr häufig	Transaminasen erhöht* ¹⁴
Häufig	Hyponatriämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gammaglutamyltransferase erhöht, Kreatin-Phosphokinase im Blut erhöht

* Bezeichnet einen Gruppenbegriff aus zwei oder mehr bevorzugten Begriffen nach MedDRA, die als klinisch ähnlich angesehen wurden.

¹ Nasopharyngitis schließt Pharyngitis mit ein

² Neutropenie schließt Neutrophilenzahl vermindert und febrile Neutropenie mit ein

³ Schwindel schließt Vertigo mit ein

⁴ Uveitis schließt Iridozyklitis mit ein

⁵ Atrioventrikulärer Block schließt atrioventrikulären Block 1. Grades mit ein

⁶ Blutung schließt Epistaxis, Hämaturie, Kontusion, Hämatom, International Normalised Ratio erhöht, anale Blutung, Blutung an der Katheterstelle, zerebrale Blutung, Ekchymose, extradurales Hämatom, gastrointestinale Blutung, Hämatochezie, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, rektale Blutung, Erythrozytenzahl vermindert, Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt, Uterusblutung, starke Menstruationsblutung und Purpura mit ein

⁷ Akneiforme Dermatitis schließt Akne und pustulöse Akne mit ein

⁸ Trockene Haut schließt Xerose und Xerodermie mit ein

⁹ Hautausschlag schließt makulopapulösen Hautausschlag, pustulösen Hautausschlag, erythematösen Hautausschlag, papulösen Hautausschlag und makulösen Hautausschlag mit ein

¹⁰ Generalisierte exfoliative Dermatitis schließt Hautabschälung und exfoliative Dermatitis mit ein

¹¹ Lichtempfindlichkeit schließt Lichtempfindlichkeitsreaktion und Sonnenbrand mit ein

¹² Muskelkrämpfe schließt Steifigkeit des Bewegungsapparats mit ein

¹³ Fatigue schließt Krankheitsgefühl und Asthenie mit ein

¹⁴ Transaminasen erhöht umfasst Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht und Hypertransaminasämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wurde nur in der pädiatrischen Population dokumentiert. Sie wurde als Nebenwirkung bei 16 % der pädiatrischen Patienten berichtet, darunter Fälle des Grads 3 bei 5 % der Patienten, mit einer Abbruchquote von 0,6 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der berichteten Gewichtszunahme bei pädiatrischen Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, betrug 3,5 Monate. Eine Gewichtszunahme um ≥ 2 Perzentil-Kategorien des altersabhängigen BMI (*Body Mass Index*) gegenüber dem Aus-

gangswert wurde bei 36 % der Patienten beobachtet.

Blutung

Hämorrhagische Ereignisse wurden bei 34 % der pädiatrischen Patienten beobachtet, wobei bei 1,2 % der Patienten Ereignisse vom Grad 3 auftraten. Das häufigste hämorrhagische Ereignis (Epistaxis) wurde bei 18 % der pädiatrischen Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses bei pädiatrischen Patienten lag bei 2,6 Monaten. Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und Blutungen mit tödlichem Ausgang, sind bei erwachsenen Patienten nach Einnahme von

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten.

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

Verringerung der linksventrikulären Auswurf fraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF wurde bei 5,3 % der pädiatrischen Patienten berichtet; Ereignisse des Grads 3 traten bei < 1 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verringerung der LVEF lag bei ungefähr einem Monat. In klinischen Studien bei erwachsenen Patienten betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF zwischen 2 und 5 Monate.

Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Trametinib eingeschlossen. Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sollte Patienten mit Umständen, die zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führen können, mit Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Pyrexie

In klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib wurde über Fieber berichtet. Die Häufigkeit und Schwere des Fiebers waren jedoch unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Über Fieber wurde bei 70 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignisse vom Grad 3 bei 11 % der Patienten auftraten. Siehe Fachinformation von Dabrafenib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Hepatische Ereignisse

Über hepatische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib berichtet. In der pädiatrischen Sicherheitspopulation waren ALT- und AST-Erhöhung sehr häufig, d. h., es wurde bei 13 % bzw. 16 % der Patienten darüber berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Von den hepatischen Nebenwirkungen waren ALT- und AST-Erhönungen die häufigsten Ereignisse bei erwachsenen Patienten; 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 erhalten, die Leberfunktion alle 4 Wochen für 6 Monate zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Blutdruckveränderungen

Über Hypertonie wurde bei 2,3 % der pädiatrischen Patienten berichtet, wobei Ereignis-

se des Grads 3 bei 1,2 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypertonie bei pädiatrischen Patienten betrug 5,4 Monate.

Über eine Hypotonie wurde bei 4,1 % der pädiatrischen Patienten beobachtet, wobei Ereignisse vom Grad ≥ 3 bei 2,3 % der Patienten auftraten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hypotonie bei pädiatrischen Patienten lag bei 2,2 Monaten.

Die Blutdruckwerte sollten zu Beginn der Behandlung und während der Behandlung gemessen werden, gegebenenfalls unter entsprechender Kontrolle des Bluthochdrucks mittels Standardtherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Patienten können unter der Behandlung mit Trametinib 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

Bei pädiatrischen Patienten, die mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelt wurden, wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis (3,5 %) und Iridozyklitis (1,8 %) berichtet. Eine Uveitis des Grads 3 trat bei 1,8 % der pädiatrischen Patienten auf. Eine Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) wurde bei < 1 % der pädiatrischen Patienten beobachtet. Mit Sehstörungen, einschließlich RPED und RVO verbundene Erkrankungen sind unter Trametinib auch bei erwachsenen Patienten beobachtet worden. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in den klinischen Studien bei Erwachsenen mit Trametinib berichtet worden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei 49 % der pädiatrischen Patienten in 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 erwachsenen Patienten unter Trametinib 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 1,2 % der pädiatrischen Patienten berichtet, bei < 1 % der Patienten mit einem Schweregrad 3. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer

Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung nach einer Episode von Pankreatitis sollten die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenversagen

Über Nierenversagen wurde bei Patienten unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib berichtet. Nierenversagen infolge mit Pyrexie verbundener prärenalärer Azotämie oder granulomatöser Nephritis traten bei erwachsenen Patienten gelegentlich auf, jedoch wurde Trametinib nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin $> 1,5 \times$ des oberen Grenzwertes des Normbereichs [ULN]) untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei pädiatrischen Patienten, die in klinischen Studien Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, wurden keine akuten Symptome einer Überdosierung berichtet. Eine dauerhafte Überdosierung von Trametinib kann eine Zunahme von Hautausschlag, Abnahme der LVEF oder retinale Anomalien zur Folge haben. Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender 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 Krebserkrankungen beim Menschen ist dieser Signalübertragungsweg häufig durch mutierte Formen von BRAF aktiviert, wodurch MEK aktiviert wird. Trametinib inhibiert die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Kinaseaktivität von MEK.

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 Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Krebs-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 Resistenzen bei Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Kinder und Jugendliche

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis < 18 Jahren mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom wurden in einer multizentrischen, offenen, klinischen Phase-II-Studie untersucht (EudraCT 2015-004015-20). Patienten mit einem niedriggradig malignen Gliom (WHO 2016 Grade 1 und 2), die eine erste systemische Therapie benötigten, wurden per Randomisierung im Verhältnis 2:1 einer Therapie mit Dabrafenib plus Trametinib oder Carboplatin plus Vincristin zugeteilt, und Patienten mit einem rezidierten oder refraktären hochgradig malignen Gliom (WHO 2016 Grade 3 und 4) wurden in eine Einzelarmkohorte mit Dabrafenib plus Trametinib aufgenommen.

Der BRAF-Mutationsstatus wurde vor Studieneinschluss durch einen lokalen Test an Tumorgewebe oder, wenn kein lokaler Test verfügbar war, unter Verwendung des bioMérieux THxID-BRAF-Kits im Zentrallabor ermittelt. Darüber hinaus wurden vom Zentrallabor retrospektive Tests an verfügbaren Tumorproben durchgeführt, um die BRAF-V600E-Mutation zu bestätigen.

Die Dosierung von Dabrafenib und Trametinib in der klinischen Studie war alters- und gewichtsabhängig. Dabrafenib wurde oral in einer Dosierung von 2,625 mg/kg zweimal täglich in der Altersgruppe < 12 Jahre und in einer Dosierung von 2,25 mg/kg zweimal täglich in der Altersgruppe 12 Jahre und älter verabreicht. Trametinib wurde oral in einer Dosierung von 0,032 mg/kg einmal täglich in der Altersgruppe < 6 Jahre und in einer Dosierung von 0,025 mg/kg einmal täglich in der Altersgruppe 6 Jahre und älter verabreicht. Die Dabrafenib-Dosen waren auf 150 mg zweimal täglich und die Trametinib-Dosen auf 2 mg einmal täglich begrenzt. Carboplatin und Vincristin wurden auf Grundlage des Alters und der Körperoberfläche in einer Dosierung von 175 mg/m² bzw. 1,5 mg/m² als wöchentliche Infusion verabreicht. Carboplatin und Vincristin wurden in einem 10-wöchigen Induktionszyklus verabreicht, gefolgt von acht 6-wöchigen Erhaltungstherapiezyklen.

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt in beiden Kohorten war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR, Summe des bestätigten kompletten Ansprechens [*Complete response/CR*] und partiellen Ansprechens [*Partial response/PR*]), ermittelt durch unabhängige Auswertung auf Grundlage der RANO-Kriterien (2017) für die LGG-Kohorte

und der RANO-Kriterien (2010) für die HGG-Kohorte. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten in beiden Kohorten mindestens 32 Behandlungswochen abgeschlossen hatten. Die finale Analyse wurde 2 Jahre nach Beendigung des Studieneinschlusses in beiden Kohorten durchgeführt.

BRAF-Mutation-positives pädiatrisches niedriggradig malignes Gliom (WHO Grade 1 und 2)

In der Kohorte der Patienten mit niedriggradig malignem Gliom wurden 110 Patienten per Randomisierung einer Behandlung mit Dabrafenib plus Trametinib (n = 73) oder mit Carboplatin plus Vincristin (n = 37) zugeteilt. Das mediane Alter betrug 9,5 Jahre, wobei 34 Patienten (30,9 %) 12 Monate bis < 6 Jahre, 36 Patienten (32,7 %) 6 bis < 12 Jahre und 40 Patienten (36,4 %) 12 bis < 18 Jahre alt waren. 60 % waren weiblich. Die meisten Patienten (80 %) hatten bei Erstdiagnose ein Gliom des Grads 1. Die häufigsten Subtypen waren pilozytisches Astrozytom (30,9 %), Gangliogliom (27,3 %) und nicht anderweitig spezifiziertes LGG (*LGG not otherwise specified*, NOS) (18,2 %). Eine Metastasierung lag bei 9 Patienten vor (8,2 %). Bei 91 Patienten (82,7 %) wurde über einen vorangegangenen chirurgischen Eingriff berichtet, bei 28 dieser Patienten (25,5 %) handelte es sich beim letzten chirurgischen Eingriff um eine Resektion. Über eine Anwendung systemischer Kortikosteroide wurde bei 44 Patienten (41,5 %) berichtet.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse war die ORR im Arm mit Dabrafenib plus Trametinib statistisch signifikant verbessert gegenüber der Gruppe mit Carboplatin plus Vincristin. Die anschließende hierarchische Testung zeigte außerdem eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (*Progression-free survival*, PFS) gegenüber der Chemotherapie (Tabelle 6).

Zum Zeitpunkt der primären Analyse, die durchgeführt wurde, nachdem alle Patienten mindestens 32 Behandlungswochen abgeschlossen oder die Behandlung früher abgebrochen hatten, waren die Daten zum Gesamtüberleben (*Overall survival*, OS) noch unreif (im Carboplatin-plus-Vincristin-[C+V]-Arm wurde über einen Todesfall berichtet).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (mediane Dauer der Nachbeobachtung: 39,0 Monate) betrug die ORR, basierend auf unabhängigem Review, 54,8 % im D+T-Arm und 16,2 % im C+V-Arm, mit einer Odds Ratio von 6,26. Die Analyse bestätigte auch eine Verbesserung des PFS gegenüber Chemotherapie, basierend auf unabhängigem Review mit einer geschätzten 64%igen Risikoreduktion hinsichtlich Progression/Tod (Hazard Ratio 0,36). Das mediane PFS betrug 24,9 Monate im D+T-Arm und 7,2 Monate im C+V-Arm. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wurden in beiden Armen keine zusätzlichen Todesfälle berichtet.

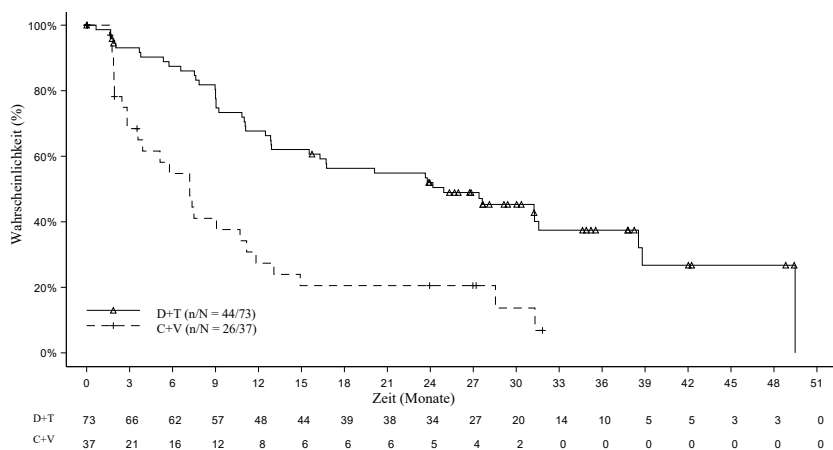
Siehe Abbildung 1

Tabelle 6 Ansprechen und progressionsfreies Überleben basierend auf unabhängigem Review in der pivotalen Studie G2201 (LGG-Kohorte, primäre Analyse)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) N = 73	Carboplatin + Vincristin (C+V) N = 37
Bestes Gesamtansprechen		
Komplettes Ansprechen (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabile Erkrankung (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progression (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Unbekannt, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) ¹
Gesamtansprechrates		
ORR (CR+PR), (95%-KI)	46,6 % (34,8-58,6 %)	10,8 % (3,0-25,4 %)
Odds Ratio ² , p-Wert	7,19 (2,3-22,4), p < 0,001	
Risikounterschied	35,8 % (20,6-51,0)	
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Median (Monate), (95%-KI)	20,1 (12,8-NE)	7,4 (3,6-11,8)
Hazard Ratio (95%-KI), p-Wert	0,31 (0,17-0,55), p < 0,001	

NE = nicht einschätzbar
¹ 4 Patienten, die C+V zugeteilt worden waren, brachen die Teilnahme vor der Behandlung ab.
² Odds Ratio (D+T vs. C+V) und 95%-KI aus einer logistischen Regression mit Behandlung als einziger Kovariablen, d. h. es handelt sich um die Wahrscheinlichkeit, dass im D+T-Arm ein Ansprechen zu beobachten war, verglichen mit der Wahrscheinlichkeit, dass im C+V-Arm ein Ansprechen zu beobachten war. Odds Ratio > 1 zugunsten von D+T.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben basierend auf unabhängigem Review in der pivotalen Studie G2201 (LGG-Kohorte, finale Analyse)



BRAF-Mutation-positives pädiatrisches hochgradig malignes Gliom (WHO Grade 3 und 4)

In der Einzelarmkohorte der Patienten mit hochgradig malignem Gliom wurden 41 Patienten mit einem rezidierten oder refraktären HGG eingeschlossen und mit Dabrafenib plus Trametinib behandelt. Das mediane Alter lag bei 13,0 Jahren, wobei 5 Patienten (12,2 %) 12 Monate bis < 6 Jahre, 10 Patienten (24,4 %) 6 bis < 12 Jahre und 26 Patienten (63,4 %) 12 bis < 18 Jahre alt waren. 56 % waren weiblich. Der histologische Grad bei Erstdiagnose entsprach Grad 4 bei 20 Patienten (48,8 %), Grad 3 bei 13 Patienten (31,7 %), Grad 2 bei 4 Patienten (9,8 %), Grad 1 bei 3 Patienten (7,3 %), und bei einem Patienten (2,4 %) lag der Grad nicht vor. Die häufigsten Subtypen waren

Glioblastoma multiforme (31,7 %), anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom (14,6 %), HGG NOS (9,8 %) und pleomorphes Xanthoastrozytom (9,8 %). Bei 40 Patienten (97,6 %) wurde über einen vorangegangenen chirurgischen Eingriff berichtet, wobei es sich bei 24 dieser Patienten (58,5 %) beim letzten chirurgischen Eingriff um eine Resektion handelte. 33 Patienten (80,5 %) hatten sich einer vorherigen antineoplastischen Chemotherapie unterzogen. Über eine vorherige Strahlentherapie wurde bei 37 Patienten (90,2 %) berichtet. 24 Patienten (58,5 %) erhielten während der Studienbehandlung eine systemische Kortikosteroid-Therapie.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse (mediane Dauer der Nachbeobachtung: 45,2 Monate)

betrug die ORR basierend auf unabhängigem Review 56,1 % (23/41), (95%-KI: 39,7; 71,5); CR bei 14 Patienten (34,1 %) und PR bei 9 Patienten (22,0 %). Die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) betrug 27,4 Monate (95%-KI: 9,2; NE).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Trametinib wurden hauptsächlich bei erwachsenen Patienten anhand der festen (Tabletten-)Formulierung ermittelt. Die Pharmakokinetik von Trametinib nach einmaliger oder wiederholter gewichtsabhängiger Verabreichung wurde auch bei 244 pädiatrischen Patienten untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften (Resorptionsrate und Clearance des Wirkstoffs) von Trametinib bei pädiatrischen Patienten waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar. Das Gewicht besaß einen Einfluss auf die orale Clearance von Trametinib, das Alter dagegen nicht. Die pharmakokinetische Trametinib-Exposition bei pädiatrischen Patienten in der empfohlenen gewichtsabhängigen Dosierung bewegte sich im Bereich der Exposition, die bei Erwachsenen beobachtet wurde.

Resorption

Die Trametinib Lösung zum Einnehmen wurde mit einer medianen Zeit bis zur Spitzenkonzentration im Plasma (T_{max}) von 1 Stunde nach Gabe rasch resorbiert. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit der Trametinib-Tabletten betrug 72 %. In einer Studie zur relativen Bioverfügbarkeit, in der die beiden Formulierungen (Lösung zum Einnehmen und Tabletten-Formulierung) nach Gabe einer Einzeldosis im Nüchternzustand bei Erwachsenen verglichen wurden, führte die Verabreichung der Lösung zum Einnehmen zu einer um 12 %, 10 % und 71 % höheren $AUC_{(0-inf)}$, $AUC_{(0-last)}$ bzw. C_{max} im Vergleich zur Tabletten-Formulierung.

Die Trametinib-Exposition stieg bei wiederholter, einmal täglicher Gabe zwischen 0,125 mg und 4 mg Dosis-proportional.

In der pivotalen pädiatrischen Studie beliefen sich die geometrischen Mittelwerte (%VK) der C_{max} und $AUC_{(0-inf)}$ im Steady State auf 22,7 ng/ml (41,1 %) bzw. 339 ng*h/ml (22,2 %) in der LGG-Kohorte und auf 21,3 ng/ml (36,3 %) bzw. 307 ng*h/ml (22,8 %) in der HGG-Kohorte.

Trametinib akkumuliert nach wiederholter täglicher Gabe. Bei der Tabletten-Formulierung in einer Dosis von 2 mg einmal täglich wurde ein mittleres Akkumulationsverhältnis von 6,0 beobachtet. Der Steady State wurde am Tag 15 erreicht.

Einfluss von Nahrung

Die Anwendung einer 2 mg Einzeldosis von Trametinib Lösung zum Einnehmen mit einer fettarmen und kalorienarmen Mahlzeit führte zu einer 12%igen Abnahme der C_{max} im Vergleich zum Nüchternzustand, was als nicht klinisch signifikant angesehen wird. Die AUC_{last} blieb unverändert.

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 von Trametinib beträgt 127 Stunden (5,3 Tage) nach einer Einzelgabe. Die scheinbare Clearance von Trametinib bei pädiatrischen Patienten (medianes Körpergewicht: 32,85 kg) betrug 3,44 l/h (VK 20 %).

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 %). Trametinib-verwandte Substanzen wurden überwiegend über den Stuhl ausgeschieden (> 80 % der wiedergefundenen Radioaktivität) und nur in einem geringen Ausmaß über den Urin (≤ 19 %). Weniger als 0,1 % der ausgeschiedenen Dosis wurde als Muttersubstanz im Urin wiedergefunden.

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. Basierend auf *In-vitro*-Studien ist Trametinib 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. 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, OCT1, MRP2 und MATE1. Trametinib ist ein Substrat von BSEP und des Efflux-Transportsystems P-gp *in vitro*. Ob-

wohl 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 Trametinib angewendet werden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Populationspharmakokinetische Analysen und Daten einer klinischen Pharmakologie-Studie bei erwachsenen Patienten mit normaler Leberfunktion bzw. mit leichten, mäßigen oder starken Bilirubin- und/oder AST-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 erwachsenen Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 35 erwachsenen 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).

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.

Geschlecht

Auf Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten stellte sich heraus, dass das Geschlecht die orale Clearance von Trametinib beeinflussen kann. Obwohl bei Patientinnen eine höhere Exposition als bei Patienten vorhersagbar ist, ist es unwahrscheinlich, dass diese Unterschiede klinisch relevant sind, und es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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 Exposition beim Menschen auf Basis der AUC gesehen. Bei einer embryofetalen entwicklungstoxikologischen Studie mit Kaninchen wurden verringerte fötale Körpergewichte, vermehrte Abgänge, eine erhöhte Häufigkeit unvollständiger Verknöcherungen und Skelettmissbildungen nach subklinischer Exposition 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 $\geq 0,062$ 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 $\geq 0,25$ 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 in 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. Bei Ratten und Hunden, denen Trametinib in klinischen oder subklinischen Humandosen 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 2-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen 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 Exposition (IC₅₀ von 2,92 µg/ml, entsprechend dem ≥ 130 -Fachen der klinischen Exposition beim Menschen 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 wie in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose-Natriumsalz (1:6,2 – 6,9)
- Sucralose (E 955)
- Citronensäure-Monohydrat (E 330)
- Natriummonohydrogenphosphat (E 339)
- Kaliumsorbat (E 202)
- Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218)
- Erdbeeraroma (Arabisches Gummi, Triacetin, künstliche Aromen)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen

Nicht über 25 °C lagern.
Nicht einfrieren.
Nicht verwendete Lösung 35 Tage nach der Rekonstitution verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.
Für Aufbewahrungsbedingungen nach der Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene 180-ml-Glasflasche mit kindergesichertem Schraubverschluss, die 12 g Pulver enthält.

Jeder Umkarton enthält eine Flasche, einen Flaschenadapter zum Einsetzen und eine wiederverwendbare Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zu 20 ml mit Skalen-Teilstrichen zu 0,5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Spexotras-Pulver muss vor der Abgabe vom Apotheker zu einer Lösung zum Einnehmen rekonstituiert werden.

Anweisungen zur Rekonstitution (nur für Apotheker):

1. Hände waschen und abtrocknen.
2. Kontrollieren Sie das auf der Flasche aufgedruckte Verfalldatum des Pulvers.
3. Klopfen Sie gegen die Flasche, um das Pulver zu lockern.
4. Entfernen Sie den Verschluss und geben Sie 90 ml destilliertes oder gereinigtes Wasser in die Flasche mit dem Pulver.
5. Setzen Sie den Verschluss wieder auf und drehen Sie die Flasche bis zu 5 Minuten lang mehrmals um, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat. Sie können auch vorsichtig schütteln.

Hinweis: In der fertigen rekonstituierten Lösung können produktbedingte weiße Schwebeteilchen sichtbar sein.

6. Trennen Sie den Flaschenadapter von der Applikationsspritze. Entfernen Sie die Verschlusskappe der Flasche und führen Sie den Flaschenadapter in den Flaschenhals ein. Drücken Sie kräftig, bis der Flaschenadapter vollständig eingeführt ist. Der Flaschenadapter sollte vollständig mit dem Flaschenhals abschließen.
7. Notieren Sie das Zubereitungsdatum auf dem Umkarton. Die Lösung verfällt 35 Tage nach der Zubereitung.
8. Informieren Sie den Empfänger über die Dosis und das Datum, an dem die Lösung zubereitet wurde.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1781/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten

der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService

Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com



Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

