

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-Dime-thylsulfoxid (1:1), entsprechend 0,5 mg Tra-metinib.

Mekinist 2 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dime-thylsulfoxid (1:1), entsprechend 2 mg Trame-tinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten

Gelbe, annähernd ovale, bikonvexe Film-tab-letten, ungefähr 5,0 x 9,0 mm, mit dem Fir-menlogo 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 gegen-überliegenden Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melanom

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Be-handlung 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 kli-nische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Thera-pie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (sie-he 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-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-klein-zelligen 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 antineo-plastischen 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, so-wohl in der Monotherapie als auch in Kombi-nation 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 Be-handlung mit Trametinib so lange weiterfüh-ren, 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 Stun-den beträgt.

Falls eine Dabrafenib-Dosis vergessen wur-de, sollte bei Gabe von Trametinib in Kombi-nation mit Dabrafenib die Dabrafenib-Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnah-me mehr als 6 Stunden beträgt.

Dosisanpassungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen kön-nen Dosisreduktionen, eine Unterbrechung

oder ein Abbruch der Behandlung erforder-lich sein (siehe Tabellen 1 und 2).

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

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

Pyrexie

Wenn die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38 °C beträgt, sollte die Therapie unterbrochen werden (Trametinib bei Monothe-rapie und sowohl Trametinib als auch Da-brafenib 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 Anti-pyretika nicht ausreichend sind. Die Patien-ten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht und falls er-forderlich entsprechend lokaler Praxis be-handelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlung mit Trametinib oder sowohl mit Trametinib als auch mit Dabrafenib bei

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)“	

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 Auswurf-fraktion (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 Auswurf-fraktion (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 Auswurf-fraktion 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).

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.

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 oben in der Tabelle 3 beschriebene Dosismodifikations-schemata für Trametinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 auf Seite 1) 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 malignen 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 größerer hämorrhagischer 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 Antikoagulantien 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 Kombinations-therapie erhöht (siehe auch Fachinformation von Dabrafenib, 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.

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 auf Seite 2 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 Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) berichtet, welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Vor Beginn der Behand-

lung 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 Vorgeschichte 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 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.

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 anzuweisen, 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 Schwan-

geren 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 wur-

den 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 BR115532 (COMBI-AD) mit der Kombination behandelt, und 82 Patienten wurden in der mehr-kohortigen, nicht-randomisierten Phase-II-Studie BR113928 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 auf Seite 6 und 7) und Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (Tabelle 5 auf Seite 7 bis 9) 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neue maligne Erkrankungen

Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib können neue kutane und

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

nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten. Siehe auch Fachinformation von Dabrafenib.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer 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 Krebserkrankung 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

Fortsetzung Tabelle 4

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

Tabelle 5 Nebenwirkungen unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Harnwegsinfekt
		Zellulitis
		Folikulitis
		Nagelbettentzündung
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom ^a
		Papillom ^b
		Seborrhoische Keratose
	Gelegentlich	Neues primäres Melanom ^c
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Akrochordon (Saitenwarze)
		Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Anämie
		Thrombozytopenie
	Selten	Leukopenie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ^d
	Sehr häufig	Sarkoidose
		Hämophagozytische Lymphohistiozytose
		Verminderter Appetit
		Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Hyponatriämie
		Hypophosphatämie
	Häufig	Hyperglykämie
		Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Kopfschmerz
		Schwindel
	Häufig	Periphere Neuropathie (einschließlich sensorische und motorische Neuropathie)
Herzerkrankungen	Häufig	Verschommenes Sehen
		Sehstörung
	Gelegentlich	Uveitis
		Chorioretinopathie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Netzhautablösung
		Periorbitales Ödem
	Gelegentlich	Verringerte Auswurfraction
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Atrioventrikulärer Block ^e
		Bradykardie
	Gelegentlich	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

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.

Fortsetzung Tabelle 5

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^g
		Verstopfung
		Durchfall
		Übelkeit
	Häufig	Erbrechen
		Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Stomatitis
Pankreatitis		
Selten	Kolitis	
	Gastrointestinale Perforation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Sehr häufig	Trockene Haut
		Juckreiz
		Hautausschlag
		Erythem ^h
	Häufig	Akneiforme Dermatitis
		Aktinische Keratose
		Nachtschweiß
		Hyperkeratose
		Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom
		Hautläsion
		Hyperhidrose
		Pannikulitis
		Hautfissuren
	Photosensitivität	
Gelegentlich	Akute febrile neutrophile Dermatose	
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom	
	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen	
	Generalisierte exfoliative Dermatitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
		Myalgie
		Schmerzen in den Extremitäten
		Muskelkrämpfe ⁱ
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen
		Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Schüttelfrost
		Asthenie
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Grippeartige Erkrankung
		Schleimhautentzündung
		Gesichtsödem
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		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 BR115532, aber nicht in MEK115306 und BR113928 auf: Rhabdomyolyse (gelegentlich).

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 kontinuier-

Fortsetzung Tabelle 5

- ^a Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC): Plattenepithelkarzinom (SCC), SCC der Haut, SCC *in situ* (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, muskuloskeletale Steifheit

liche 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

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-aktivierte, 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-Signalübertragungswegs. Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungs-

weges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungswegs. 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 Resistenzen 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 Tumorblock 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 BioMerieux erneut getestet. Der (bMx)-THxID-BRAF-Test ist ein Allel-spezifischer PCR-Test, der an 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 ≤ 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 ≤ 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 Ta-

belle 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 und 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.

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-Ansprechrates (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 auf Seite 11).

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 Lactat-Dehydroge-

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

	OS-Analyse (Stichtag: 12-Jan-2015)		OS-Analyse nach 5 Jahren (Stichtag: 10-Dez-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*)

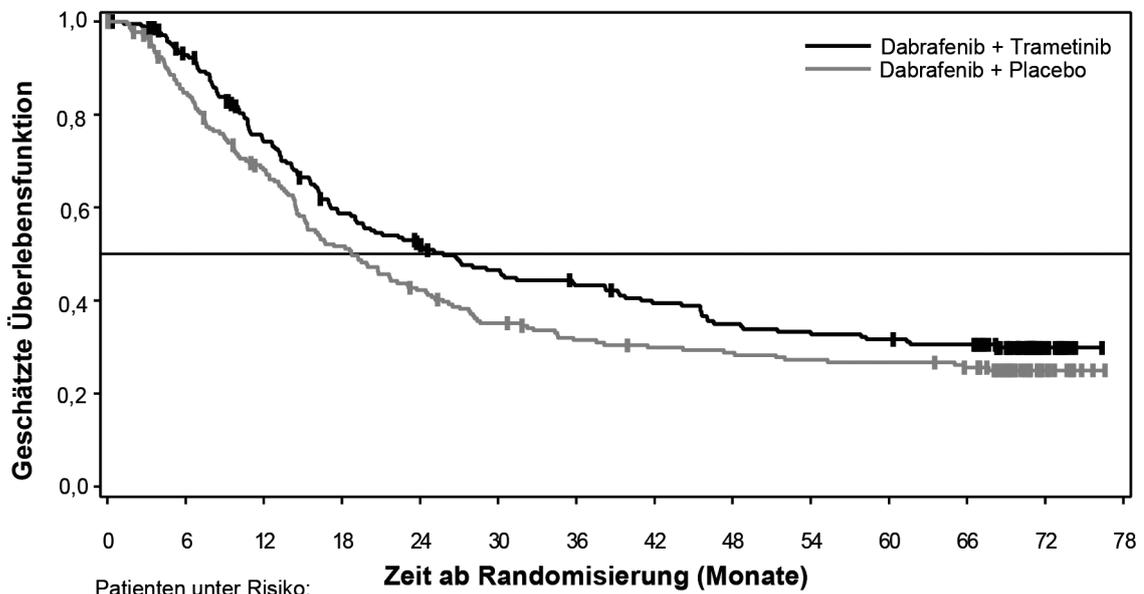
nase (LDH)-Wert (> der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) versus ≤ ULN) und der BRAF-Mutation (V600E versus V600K) stratifiziert.

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 auf Seite 11 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 (Ta-

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



	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenib + Trametinib	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenib + Placebo	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

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-Dez-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 (*Progression-free survival*) (nach Einschätzung der Prüfarzte)
b – Gesamt-Ansprechrte (*Overall Response Rate*) = Komplettremission + Teilremission
c – Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*)
d – Zum Berichtszeitpunkt hielt das Ansprechen nach Einschätzung der Prüfarzte in der Mehrzahl der Fälle (≥ 59 %) noch an
e – Berechnete Differenz in der Gesamt-Ansprechrte, basierend auf den nicht gerundeten Ergebnissen der Gesamt-Ansprechrten
f – Aktualisierte Analyse war nicht im Voraus geplant und p-Wert war nicht für multiple Testung adjustiert
NR = Nicht erreicht (*not reached*)
NA = Nicht anwendbar (*not applicable*)

belle 8, Abbildung 2 auf Seite 12). Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben scheint sich zwischen 3 und 5 Jahren zu stabilisieren (siehe Abbildung 2 auf Seite 12). 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.

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 auf Seite 12).

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 progredient waren. Die Kombination aus 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich zeigte eine begrenzte klinische Aktivität bei Patienten, die

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)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)	
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*)

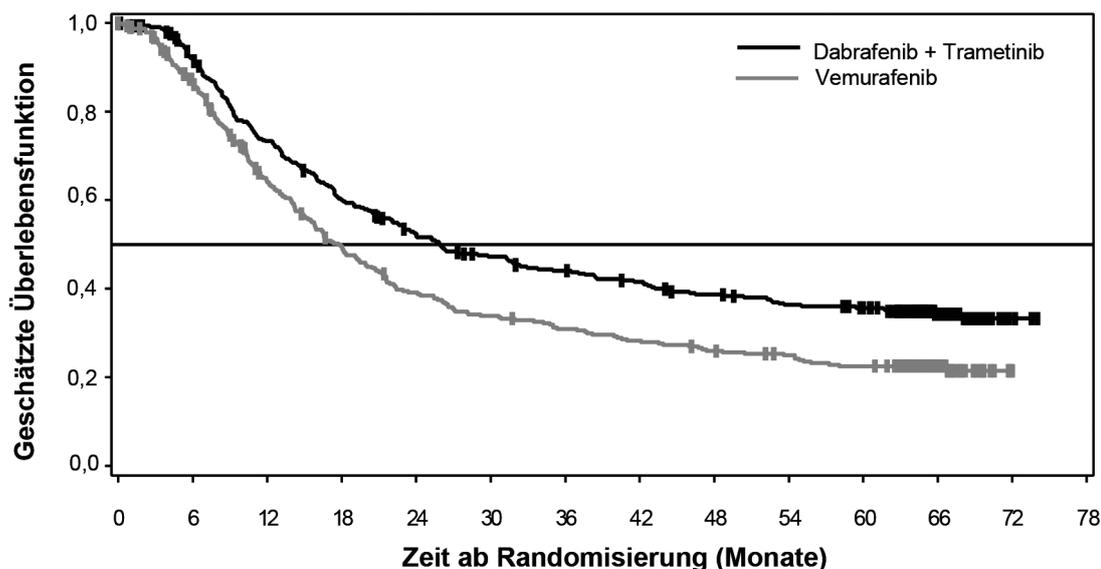
unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progredient waren (siehe Abschnitt 4.4). Die bestätigte Ansprechrte nach Einschätzung der Prüfarzte betrug 15 % (95 %-KI: 4,4; 34,9) und das mediane PFS 3,6 Monate (95 %-KI: 1,9; 5,2). Ähnliche Ergebnisse wurden im Teil C dieser Studie bei den 45 Patienten, 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 Ansprechrte 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:

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



Patienten unter Risiko:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Dabrafenib + Trametinib	352	311	246	201	171	151	140	130	118	109	104	49	4	0
Vemurafenib	352	287	201	154	120	104	94	86	78	72	65	30	1	0

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*)

- 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 auf Seite 13 zusammengefasst.

• **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 mg/m² Dacarbazin alle 3 Wochen oder 175 mg/m² 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 Vorgeschichte (n = 273), die die primäre Wirk-

samkeitspopulation 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 Vorgeschichte. 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 Prüfarzte (Post-hoc-Analyse vom 20. Mai 2013) sind in Abbildung 3 auf Seite 14 dargestellt.

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 auf Seite 14.

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

Vorhergegangene BRAF-Inhibitor-Therapie

In einer einarmigen Phase-II-Studie (MEK113583), die dazu entwickelt wurde, die objektive Ansprechrate, 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.

Tabelle 10 Daten zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüfarzte 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 Ansprechrate, % (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-Ansprechrate, % (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 (<i>not reached</i>)				

Tabelle 11 Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüfarzte (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) p-Wert	0,45 (0,33; 0,63) < 0,0001	
Gesamt-Ansprechrate (%)	22	8
ITT = <i>Intent to Treat</i> ; PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall. ^a Chemotherapie beinhaltete Patienten auf 1 000 mg/m ² Dacarbazin (DTIC) alle 3 Wochen oder 175 mg/m ² Paclitaxel alle 3 Wochen.		

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 Tumorgöße und Ulzeration). Der primäre Endpunkt war das rezidiv-freie Überleben (RFS, *relapse-free survival*) nach Einschätzung des Prüfarztes, 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 beinhalten 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

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

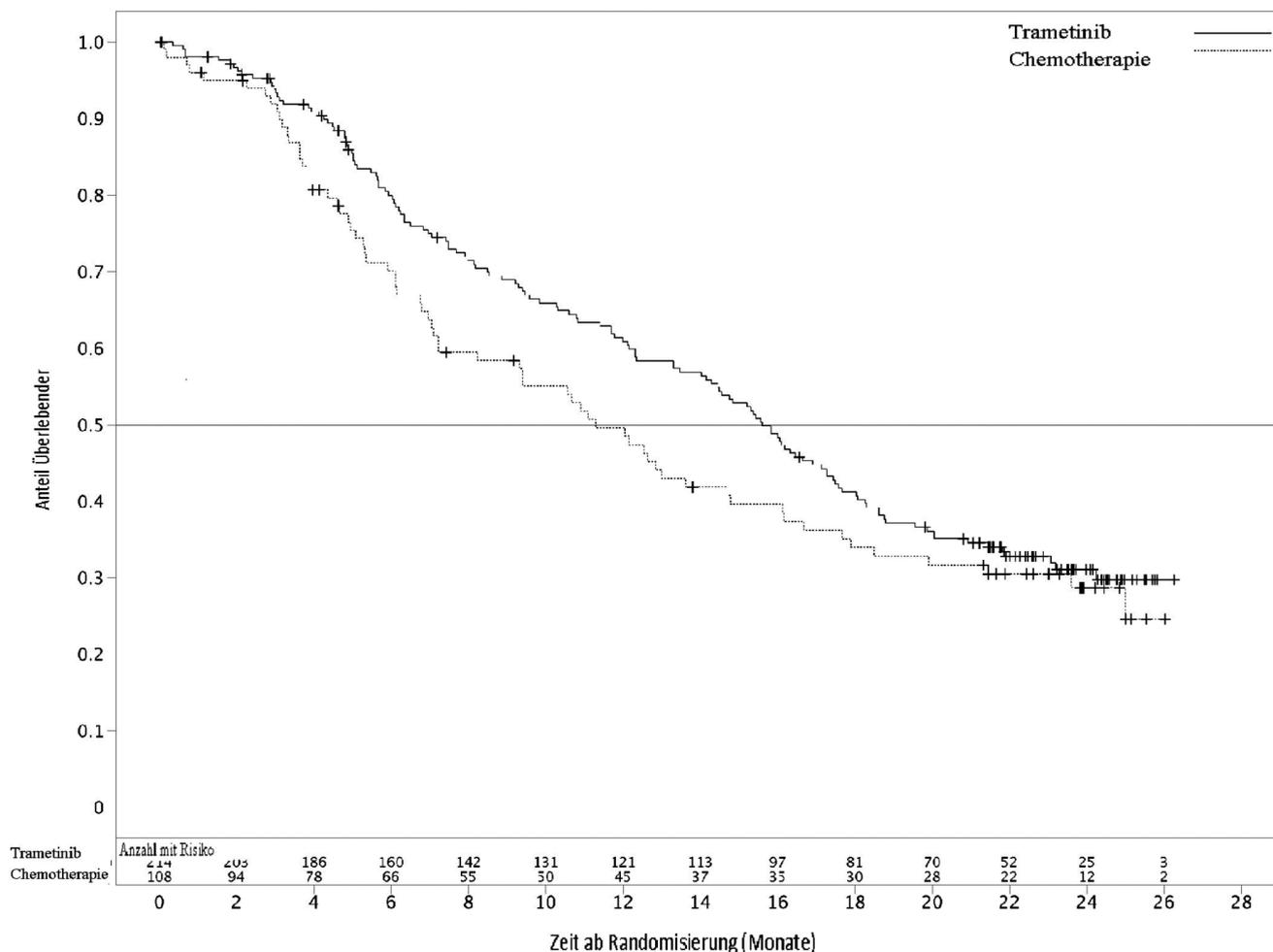


Tabelle 12 Überlebensdaten aus den primären und Post-hoc-Analysen

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

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 Nachbeobachtungsdauer 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 auf Seite 15 dargestellt. Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts RFS nach Beurteilung des Prüfarztes, 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); $p = 1,53 \times 10^{-4}$). 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.

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 auf Seite 15). Die 5-Jahres-RFS-Rate betrug 52 % (95 %-KI: 48; 58) im Kombinationsarm im Vergleich zu 36 % (95 %-KI: 32; 41) im Placebo-Arm.

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

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

	Dabrafenib + Trametinib	Placebo
RFS-Parameter	n = 438	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) (95 %-KI)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
Hazard-Ratio ^[1] (95 %-KI)	0,47 (0,39; 0,58)	
p-Wert ^[2]	1,53×10 ⁻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*)

untersucht, bei der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Gesamt-Ansprechrates (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.

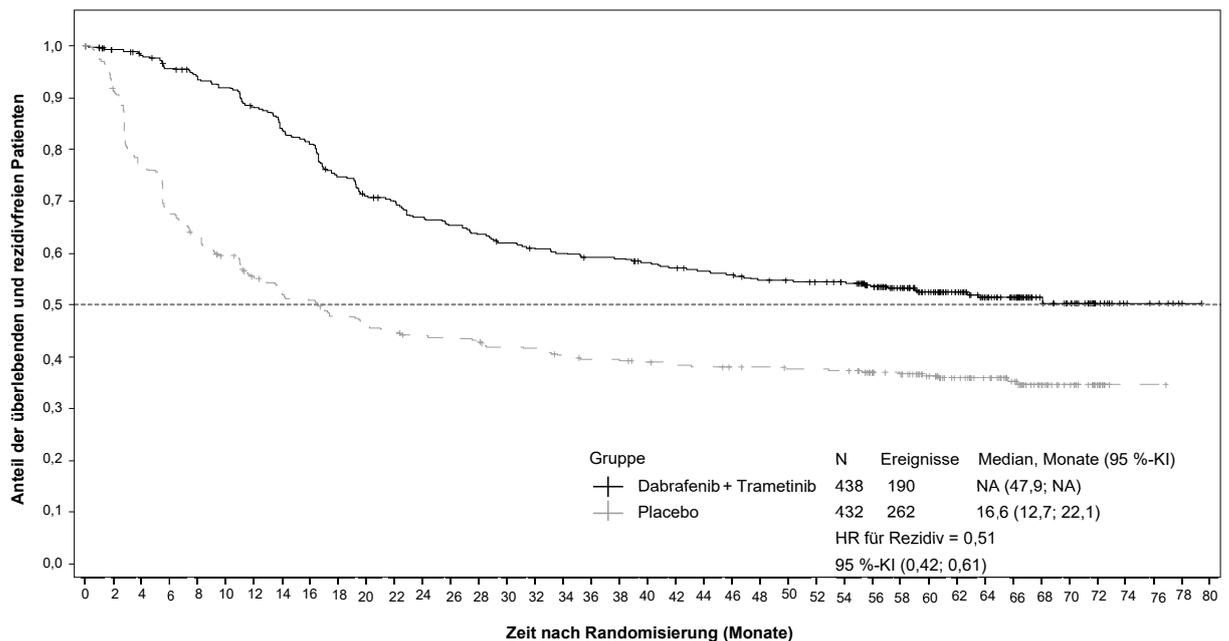
Unter den insgesamt 93 Patienten, die in den Kohorten B und C für die Kombinationstherapie rekrutiert wurden, waren die meisten Patienten Kaukasier (> 90 %) und zu einem ähnlichen Anteil weiblich beziehungsweise männlich (54 % beziehungsweise 46 %), mit einem medianen Alter von 64 Jahren in der zweiten 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-plättenepitheliale 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 Prüfarzte 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 Prüfarzte. Die finale Auswertung zur Wirksamkeit, die 5 Jahre nachdem der letzte Studienteilnehmer die erste Dosis erhalten hatte durchgeführt wurde, ist in Tabelle 14 auf Seite 16 dargestellt.

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 be-

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



Patienten unter Risiko	
Dabrafenib + Trametinib	Placebo
438	432
413	387
405	322
391	280
381	263
372	243
354	219
335	204
324	199
298	185
281	178
275	175
262	168
256	166
249	164
242	158
236	157
233	151
229	147
228	146
221	143
217	140
213	139
210	137
204	136
202	133
199	133
195	132
176	121
156	115
133	99
109	69
92	60
80	56
45	35
38	26
17	13
8	1
6	1
2	1
0	2
0	0

**Tabelle 14 Zusammenfassung der Wirksamkeit in den Kohorten mit Kombinations-
therapie, 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)
Mediane 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

handelt 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) empfahlen im Falle einer Pyrexie (Fieber $\geq 38,5$ °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 ≥ 38 °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 Einzeldosis. 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 Folli-

kel 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 $\geq 0,062$ 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 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 (IC₅₀ 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
- Hochdisperses 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
- Hochdisperses 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

30 Tage bei nicht über 30 °C.

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

August 2024

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

