▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Mekinist 2,0 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 2,0 mg Trametinib.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette).
Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten, ungefähr 7,5 mm, mit der Prägung „GS“ auf der einen Seite und „HMJ“ auf der gegenüberliegenden Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600- Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1.)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Trametinib sollte nur von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.
Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Dosierung

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

Vergessene Dosen

Falls eine Trametinib-Dosis vergessen wurde, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt.
Falls eine Dabrafenib-Dosis vergessen wurde, sollte bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib die Dabrafenib-Dosis nur dann eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 6 Stunden beträgt.

Dauer der Behandlung

Es wird empfohlen, dass Patienten die Behandlung mit Trametinib so lange weiterführen, bis die Patienten keinen Nutzen mehr davon haben oder inakzeptable Toxizitäten auftreten.

Dosisanpassungen

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktionen, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2).
Bezüglich der Nebenwirkungen kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC) oder Auftreten neuer primärer Melanome werden keine Dosisreduktionen empfohlen (weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib).

Tabelle 1: 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 QD	150 mg BID
Erste Dosis- Reduktion	1,5 mg QD	100 mg BID
Zweite Dosis- Reduktion	1 mg QD	75 mg BID
Dritte Dosis-Reduktion (nur Kombination)	1 mg QD	50 mg BID
Eine Reduktion der Trametinib-Dosis für die Monotherapie noch in Kombination mit Dabrafenib empfohlen. Eine Reduktion der Dabrafenib-Dosis unter 50 mg BID in Kombination mit Trametinib wird nicht empfohlen.		

* Dosierungsangaben für die Dabrafenib-Monotherapie siehe Fachinformation von Dabrafenib, Dosierung und Art der Anwendung

Tabelle 2: Dosisanpassungsschema

Grad (CTC-AE)*	***Empfohlene Dosisanpassung 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 unerwünschter Ereignisse nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0"

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

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 Pyrexie, Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation, QT-Verlängerung (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

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

Pyrexie

Wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird und die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38,5 °C beträgt, soll die Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

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, sollte vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

QT-Verlängerung

Wenn die QTc-Strecke 500 ms übersteigt, soll die Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Dabrafenib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

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

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

Bei einer linksventrikulären Dysfunktion vom Grad 3 oder 4 oder bei ausbleibender Verbesserung der LVEF sollte Trametinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Bei Patienten mit der Diagnose eines RVO sollte die Behandlung mit Trametinib, sowohl als Monotherapie als auch bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib dauerhaft abgesetzt werden. Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das unten in der Tabelle 4 beschriebene Dosismodifikationsschema für Trametinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen für Trametinib bei RPED

RPED vom Grad 1	Fortsetzung der Behandlung mit monatlicher Untersuchung der Netzhaut bis zum Abklingen. Wenn sich die RPED verschlechtert, sind die unten angegebenen Anweisungen zu befolgen und die Behandlung mit Trametinib für bis zu 3

	Wochen zu unterbrechen.
RPED der Grade 2 bis 3	Unterbrechung der Behandlung mit Trametinib für bis zu 3 Wochen.
RPED der Grade 2 bis 3, die sich auf die Grade 0 bis 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Wiederaufnahme der Behandlung mit Trametinib in einer niedrigeren Dosis (um 0,5 mg reduziert) oder Absetzen von Trametinib bei Patienten, die 1 mg Trametinib täglich einnehmen.
RPED der Grade 2 bis 3, die sich nicht mindestens auf Grad 1 innerhalb von 3 Wochen verbessert hat	Dauerhaftes Absetzen von Trametinib.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Aussetzen der Behandlung mit Trametinib 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.

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 (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen 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 mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Patienten nicht-kaukasischer Abstammung

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

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von >65 Jahren ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) ist nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen 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. Trametinib-Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerdrückt werden. Trametinib soll 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, 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.
Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen
Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Trametinib und Dabrafenib wurde bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF-V600-Mutation, das im Gehirn Metastasen gebildet hat, bisher nicht untersucht.
Neue maligne Erkrankungen
Bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib können neue kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen auftreten.
Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)
Fälle von cuSCC (einschließlich Keratoakanthom) wurden bei mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Fälle von cuSCC können mittels dermatologischer Exzision behandelt werden und erfordern keine Anpassung der Behandlung. Siehe Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4).
Neue primäre Melanome
Über Fälle neu aufgetretener primärer Melanome wurde bei mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Neu aufgetretene primäre Melanome können mittels dermatologischer Exzision behandelt werden und erfordern keine Anpassung der Behandlung. Siehe Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4).
Nicht-kutane maligne Erkrankungen
Auf Basis des Wirkmechanismus kann Dabrafenib in Gegenwart von RAS-Mutationen das Risiko für nicht-kutane maligne Erkrankungen erhöhen. Zur Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib siehe Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.4). Bei malignen Erkrankungen mit positiver RAS-Mutation ist keine Dosisanpassung von Trametinib bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib erforderlich.
Blutungen
Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und tödlich verlaufende Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der Blutungsereignisse war leichter Natur. Tödlich verlaufende intrakranielle Blutungen sind unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei 1% (3/209) der Patienten in der Studie MEK115306 und bei < 1% (3/350) in der Studie MEK116513 aufgetreten. In beiden klinischen Studien betrug für die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines hämorrhagischen Ereignisses 94 Tage. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit instabilen und/oder symptomatischen Hirnmetastasen oder niedrigen Thrombozytenwerten (< 75.000) nicht ermittelt, da Patienten mit diesen Zuständen in den klinischen Studien ausgeschlossen worden waren. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe einer antithrombotischen Therapie oder von Antikoagulanzien erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten wie klinisch indiziert behandelt werden.
Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion
Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde bei Gabe als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion, einer Herzinsuffizienz sowie einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 bis 5 Monate.
Trametinib sollte bei Patienten mit beeinträchtigter linksventrikulärer Funktion nur mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion, Herzinsuffizienz der Schweregrade II, III oder IV gemäß der Einteilung der „New York Heart Association“, akutem Koronarsyndrom innerhalb der letzten 6 Monate, klinisch signifikanten unkontrollierten Arrhythmien und nicht eingestelltem Bluthochdruck wurden in den klinischen Studien ausgeschlossen; die Sicherheit der Anwendung in dieser Population ist daher nicht bekannt. Die LVEF sollte bei allen Patienten vor Einleitung der Trametinib-Behandlung, einen Monat nach Einleitung der Therapie und danach in ungefähr 3-monatigen Abständen während der Behandlung beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Dosisanpassungen).
Pyrexie

Über Pyrexie wurde in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe auch Fachinformation von Dabrafenib, Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, kann eine Pyrexie von schwerem Rigor, Dehydration und niedrigem Blutdruck, der in einigen Fällen zu akuter Niereninsuffizienz führen kann, begleitet sein.
Wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib gegeben wird und die Körpertemperatur des Patienten ≥38,5 °C beträgt, soll die Fachinformation von Dabrafenib (Abschnitt 4.2) zur Dosisanpassung von Dabrafenib herangezogen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung für Trametinib erforderlich.

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% (1/209) 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 4 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 25% der Patienten in den Studien MEK115306 und MEK116513 in Kombination mit Trametinib und Dabrafenib beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten 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).
QT-Verlängerung
Wenn die QTc-Strecke während der Behandlung 500 ms übersteigt, soll die Fachinformation von Dabrafenib (siehe Abschnitt 4.4) zu Rate gezogen werden.
Hepatische Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse 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.
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.

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, Cyclosporin, 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.
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, hochwirksame Verhütungsmethoden während der Behandlung mit Trametinib und bis zu 4 Monate nach Behandlungsende anzuwenden.
Es ist derzeit nicht bekannt, ob die Wirkung hormoneller Verhütungsmittel durch Trametinib beeinflusst wird. Zur Verhütung einer Schwangerschaft sind weibliche Patienten, die hormonelle Verhütungsmittel anwenden, anzuweisen, eine zusätzliche oder alternative Methode während der Behandlung und bis zu 4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit Trametinib anzuwenden.
Die Anwendung mit Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern; daher sollten andere Verhütungsmethoden wie Barrieremethoden angewendet werden, wenn Trametinib in Kombination

mit Dabrafenib angewendet wird. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien mit Trametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Trametinib darf schwangeren Frauen oder stillenden Müttern 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. 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 kombinierten Sicherheitspopulation von 329 Patienten mit metastasiertem Melanom, die mit Trametinib 2 mg QD behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden 211 Patienten mit Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation in einer randomisierten offenen Phase-III-Studie mit Trametinib behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20%) unter Trametinib beinhalteten Hautausschlag, Durchfall, Fatigue, peripheres Ödem, Übelkeit und akneiforme Dermatitis.

Die Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde in 2 Phase-III-Studien, MEK115306 und MEK116513, geprüft, in denen eine Analyse der Sicherheitsdaten von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei 209 bzw. 350 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, die die Kombinationstherapie mit Trametinib (2 mg QD) und Dabrafenib (150 mg BID) erhielten, durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 5.1 Kombinationstherapie). Die häufigsten unter der Trametinib und Dabrafenib-Kombinationstherapie beobachteten Nebenwirkungen (≥ 20%) beinhalten Pyrexie, Fatigue, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall, Hautausschlag, Arthralgie, Bluthochdruck, Erbrechen und Husten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet. Zur Einteilung der Häufigkeiten wurde folgende Konvention zugrunde gelegt:

Sehr häufig ≥1/10
Häufig ≥1/100, <1/10
Gelegentlich ≥1/1.000, <1/100
Selten ≥1/10.000, <1/1.000
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.

Trametinib-Monotherapie

Tabelle 4: Bei mit Trametinib behandelten Patienten aufgetretene Nebenwirkungen in der kombinierten Sicherheitspopulation (n=329)

Systemorganklasse	***Häufigkeit (alle Grade)***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie

Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit[a]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Dehydratation
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Periorbitales Ödem
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Papillenödem
		Netzhautablösung
		Netzhautvenenverschluss
Herzerkrankungen	Häufig	Linksventrikuläre Dysfunktion
		Verringerte Auswurffraktion
	Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie[b]
	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 Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
		Akneiforme Dermatitis
		Trockene Haut
		Juckreiz
		Haarausfall
	Häufig	Erythem
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
		Hautfissuren
		Aufgesprungene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Gesichtsödem
		Schleimhautentzündung
		Asthenie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Follikulitis
		Nagelbettentzündung
		Zellulitis
		Pustulärer Hautausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Aspartat- Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der Alanin- Aminotransferase
		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Kreatinin- Phosphokinase im Blut

[a] Kann mit Symptomen wie Fieber, Hautausschlag, Erhöhungen in Leberfunktionstests und Sehstörungen einhergehen

[b] Ereignisse beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf: Nasenbluten, Blut im Stuhl, Zahnfleischblutung, Hämaturie und Rektum-, Hämorrhoiden-, Magen-, Vaginal-, Bindehaut-, intrakranielle und postoperative Blutungen

Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib

Tabelle 5: Nebenwirkungen, die in den zwei randomisierten Phase-III-Kombinationsstudien MEK115306 (n = 209) und MEK116513[a] (n = 350) auftraten

Systemorganklasse	***Häufigkeit (Alle Grade)***	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfekt
		Nasopharyngitis
	Häufig	Zellulitis
		Follikulitis
		Nagelbettentzündung
		Pustulärer Hautausschlag
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom[b]
		Papillom[c]
		Seborrhoische Keratose
		Akrochordon (Saitenwarze)
	Gelegentlich	Neues primäres Melanom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie
	Häufig	Anämie
		Thrombozytopenie
		Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydration
		Hyponaträmie
		Hypophosphatämie
		Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
		Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Uveitis
		Netzhautablösung
		Periorbitales Ödem
Herzerkrankungen	Häufig	Verringerte Auswurffraktion
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie[d]
	Häufig	Niedriger Blutdruck
	Gelegentlich	Lymphödem[a]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Atemnot
	Gelegentlich	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen
		Verstopfung
		Durchfall
		Übelkeit
		Erbrechen
	Häufig	Mundtrockenheit
		Stomatitis
	Gelegentlich	Pankreatitis
		Gastrointestinale Perforation
		Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Gamma-Glutamyl- Transferase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Trockene Haut
		Juckreiz
		Hautausschlag
		Akneiforme Dermatitis
	Häufig	Erythem
		Aktinische Keratose
		Nachtschweiß
		Hyperkeratose
		Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie- Syndrom
		Hautläsion
		Hyperhidrose
		Pannikulitis
		Hautfissuren
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
		Myalgie
		Schmerzen in den Extremitäten
	Häufig	Muskelkrämpfe[a]
		Anstieg der Kreatinin-Phosphokinase im Blut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen[a]
		Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Schüttelfrost
		Asthenie
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Schleimhautentzündung Grippeartige Erkrankung Gesichtsödem

[a] Das Sicherheitsprofil aus der Studie MEK116513 ist im Allgemeinen mit dem aus der Studie MEK115306 vergleichbar, mit folgenden Ausnahmen: 1) Folgende Nebenwirkungen traten häufiger auf als in der MEK115306: Muskelkrämpfe (sehr häufig); Nierenversagen und Lymphödem (häufig); akutes Nierenversagen (gelegentlich); 2) Die folgenden Nebenwirkungen traten in der MEK116513, aber nicht in der MEK115306 auf: Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenerkrankung, Rhabdomyolyse (gelegentlich).

[b] cuSCC: Kutanes Plattenepithelkarzinom (SCC), SCC in situ (Morbus Bowen) und Keratoakanthom

[c] Papillom, Papillom der Haut

[d] Blutungen an verschiedenen Stellen, einschließlich intrakraniellen Blutungen und tödlich verlaufenden Blutungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neue maligne Erkrankungen

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

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und fatale Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib aufgetreten. Die Mehrzahl der Blutungsereignisse war leichter Natur. Unter Trametinib in Kombination mit Dabrafenib sind tödlich verlaufende intrakranielle Blutungen bei 1% (3/209) der Patienten in der Studie MEK115306 und bei <1% (3/350) der Patienten in der Studie MEK116513 aufgetreten. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzien 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 2 klinischen Phase-III-Studien wurde über eine Verringerung der LVEF bei 6 bis 8% der mit

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

Bluthochdruck

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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

Sehstörungen

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

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 60% der Patienten unter Trametinib als Monotherapie und bei etwa 25% der Patienten in den Trametinib-Dabrafenib-Kombinationsstudien MEK115306 und MEK116513 beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Rhabdomyolyse

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

Pankreatitis

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

Nierenversagen

Über Nierenversagen wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe auch die 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 unerwünschte Ereignisse (AEs) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) 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 den Phase-III-Studien MEK115306 (n=209) und MEK116513 (n=350) mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit nicht-reserzierbarem oder metastasiertem Melanom waren 56 (27%) bzw. 77 (22%) Patienten mindestens 65 Jahre und 11 (5%) bzw. 21 (6%) Patienten mindestens 75 Jahre alt. Der Anteil an Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, war 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).

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-Inhibitor,
ATC-Code: L01XE25.

Wirkmechanismus

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

Kombination mit Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges. Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An 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 QD überstieg die präklinische Zielkonzentration über das 24-Stunden-Dosierungsintervall, wodurch eine anhaltende Hemmung des MEK-Signalübertragungswegs sichergestellt ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 Sicherheit und klinische Wirksamkeit der empfohlenen Trametinib-Dosis (2 mg QD) in Kombination mit Dabrafenib (150 mg BID) 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:

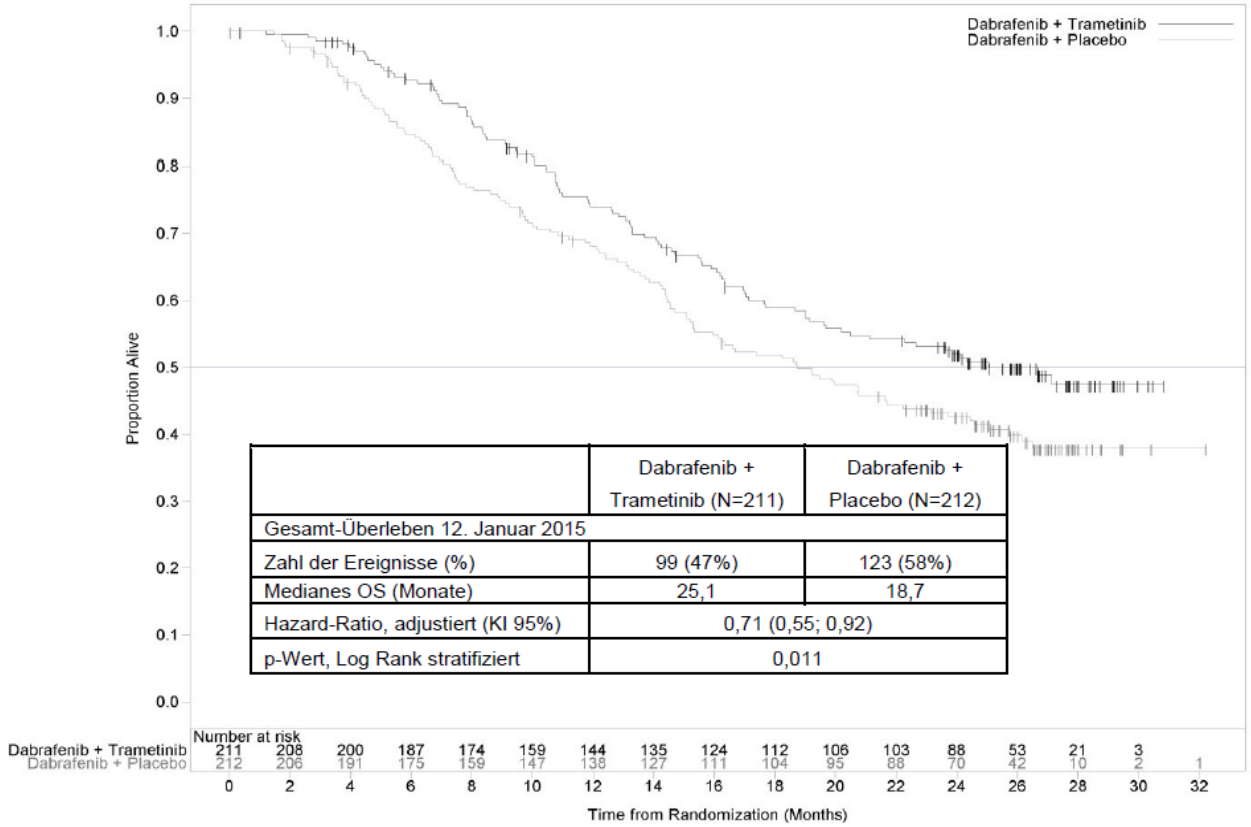
Studie MEK115306 (COMBI-d)

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-reserzierbarem (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 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.

Die finale OS-Analyse (12. Januar 2015) zeigte eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamt-Überlebens für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie (Abbildung 1). Die geschätzten Überlebensraten nach 1 Jahr (74%) und nach 2 Jahren (51%) lagen für den Kombinationsarm höher als für die Dabrafenib-Monotherapie (68% bzw. 42%).

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben für die Studie MEK115306 (ITT-Population)



	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)
Gesamt-Überleben 12. Januar 2015		
Zahl der Ereignisse (%)	99 (47%)	123 (58%)
Medianes OS (Monate)	25,1	18,7
Hazard-Ratio, adjustiert (KI 95%)	0,71 (0,55; 0,92)	
p-Wert, Log Rank stratifiziert	0,011	

Statistisch signifikante Verbesserungen wurden für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt Gesamt-Ansprechen (ORR) beobachtet. Ebenso wurde eine längere Ansprechdauer beobachtet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MEK115306 (COMBI-d)

Endpunkt	***Dabrafenib + Trametinib (N=211)***	***Dabrafenib + Placebo (N=212)***	***Dabrafenib + Trametinib (N=211)***	***Dabrafenib + Placebo (N=212)***
Zeitpunkt des Datenschnitts	***26. August 2013***		***12. Januar 2015***	
PFS[a]				
Progression oder Tod, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Medianes PFS (Monate) (95%-KI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 139)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)	
p-Wert	0,035		< 0,001	
ORR[b] (95%-KI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)
Differenz ORR (95%-KI)	15[e] (5,9; 24,5)		15[e] (6,0; 24,5)	
p-Wert	0,0015		0,0014	
DoR[c] (Monate) Median	9,2[d]	10,2[d]	12,9	10,6
(95%-KI)	(7,4; NR)	(7,5; NR)	(9,4; 19,5)	(9,1; 13,8)

a Progressionsfreies Überleben (nach Einschätzung der Prüfärzte)
b Gesamt-Ansprechrate = 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%) noch an
e Berechnete Differenz in der Gesamt-Ansprechrate, basierend auf den nicht gerundeten Ergebnissen der Gesamt-Ansprechraten

NR = Nicht erreicht

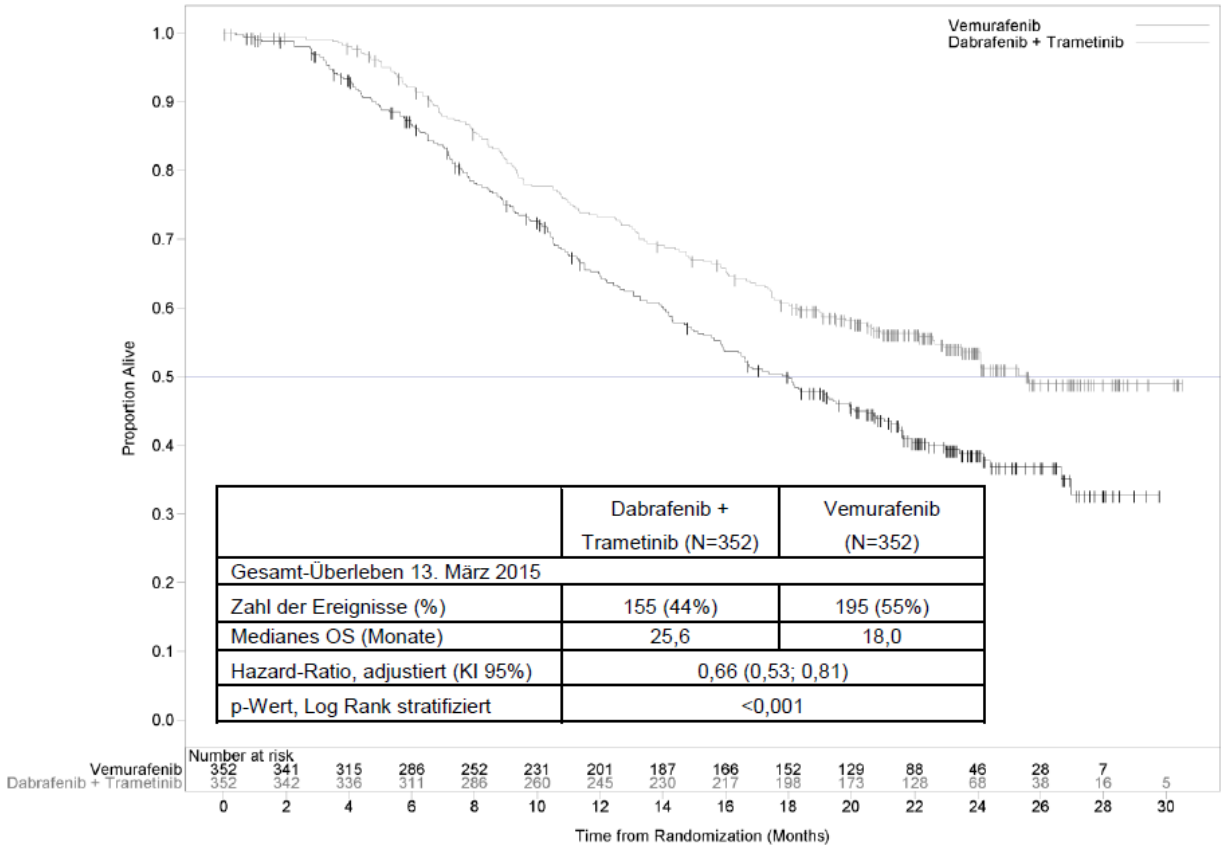
Studie MEK116513 (COMBI-v)

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 metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamt-Überleben mit progressionsfreiem Überleben (PFS) als wesentlichen sekundären Endpunkt. Die Patienten wurden nach dem Laktat-Dehydrogenase(LDH)-Wert (> der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) versus ≤ ULN) und der BRAF-Mutation (V600E versus V600K) stratifiziert.

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

Die aktualisierte OS-Analyse (13. März 2015) zeigte eine statistische signifikante Verlängerung des Gesamt-Überlebens für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie (Abbildung 2). Die geschätzte Überlebensrate nach 12 Monaten betrug für die Kombinationstherapie 72% und für Vemurafenib 65%.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum aktualisierten Gesamt-Überleben für die Studie MEK116513



	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
Gesamt-Überleben 13. März 2015		
Zahl der Ereignisse (%)	155 (44%)	195 (55%)
Medianes OS (Monate)	25,6	18,0
Hazard-Ratio, adjustiert (KI 95%)	0,66 (0,53; 0,81)	
p-Wert, Log Rank stratifiziert	<0,001	

Statistisch signifikante Verbesserungen wurden für die sekundären Endpunkte PFS und Gesamt-Ansprechen (ORR) beobachtet. Ebenso wurde eine längere Ansprechdauer beobachtet (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie MEK116513 (COMBI-v)

Endpunkt	***Dabrafenib + Trametinib (N=352)***	***Vemurafenib (N=352)***
PFS		
Progression oder Tod, n (%)	166 (47)	217 (62)
Medianes PFS (Monate) (95%-KI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-Wert	< 0,001	

ORR (95%-KI)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)
Differenz ORR (95%-KI)	13 (5,7; 20,2)	
p-Wert	0,0005	
DoR (Monate) Median (95%-KI)	13,8 (11,0; NR)	7,5 (7,3; 9,3)

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 QD und 150 mg Dabrafenib BID zeigte eine begrenzte klinische Aktivität bei Patienten, die unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progredient waren (siehe Abschnitt 4.4). Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfärzte betrug 15% (95%-KI: 4,4; 34,9) und das mediane PFS 3,6 Monate (95%-KI: 1,9; 5,2). Ähnliche Ergebnisse wurden im Teil C dieser Studie bei den 43 Patienten, die aus dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm in den Kombinationsarm mit 2 mg Trametinib QD und 150 mg Dabrafenib BID gewechselt waren, gesehen. Bei diesen Patienten wurde eine bestätigte Ansprechrate von 13% (95%-KI: 5,0; 27,0) mit einem medianen PFS von 3,6 Monaten (95%-KI: 2; 4) beobachtet.

Monotherapie mit Trametinib

Nicht vorbehandelte Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom und der BRAF-Mutation (V600E und V600K) in einer randomisierten offenen Phase-III-Studie (MEK114267) 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 QD oder Chemotherapie (1000 mg/m^2 Dacarbazin alle 3 Wochen oder 175 mg/m^2 Paclitaxel alle 3 Wochen). Die Behandlung wurde für alle Patienten bis zum Progress, Tod oder Absetzen der Therapie fortgesetzt.

Primärer Endpunkt der Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom und der BRF-V600E-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (N = 273), die die primäre Wirksamkeitspopulation darstellen. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben in der ITT-Population sowie das Gesamt-Überleben (OS), die Gesamt- Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens 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 8 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben nach Einschätzung der Prüfärzte (Post-hoc-Analyse vom 20. Mai 2013) sind in Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüfärzte (ITT-Population)

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

ITT = Intent to Treat;
PFS = Progressionsfreies Überleben;
KI = Konfidenzintervall.

[a] Chemotherapie beinhaltete Patienten auf 1000 mg/m^2 Dacarbazin (DTIC) alle 3 Wochen oder 175 mg/m^2

Paclitaxel alle 3 Wochen.

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

Eine zusätzliche Analyse zum Gesamt-Überleben wurde auf Basis des Datenschnitts zum 20. Mai 2013 durchgeführt, siehe Tabelle 9.

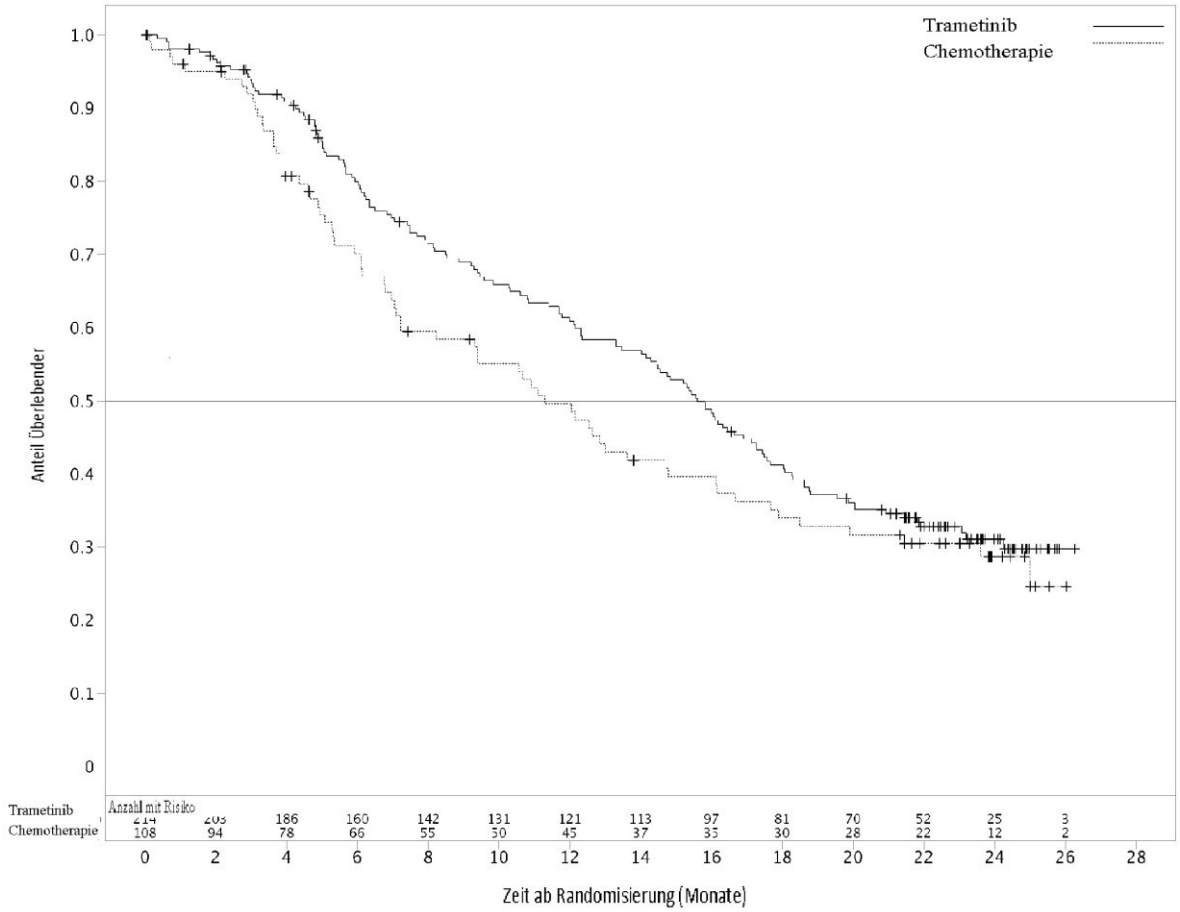
Zum Oktober 2011 waren 47% der Studienteilnehmer aus dem Chemotherapie-Arm auf Trametinib gewechselt, zum Mai 2013 65% der Studienteilnehmer.

Tabelle 9: Überlebensdaten aus den primären und Post-hoc-Analysen

Datenschnitte	***Behandlung***	***Anzahl Todesfälle (%)***	***Medianes OS Monate (KI 95%)***	***Hazard-Ratio (KI 95 %)***	***% Überleben nach 12 Monaten (KI 95 %)***
26. Oktober 2011	Chemotherapie (n=108)	29 (27)	NR	0,54 (0,32; 0,92)	NR
	Trametinib (n=214)	35 (16)	NR		NR
20. Mai 2013	Chemotherapie (n=108)	67 (62)	11,3 (7,2; 14,8)	0,78 (0,57; 1,06)	50 (39; 59)
	Trametinib (n=214)	137 (64)	15,6 (14,0; 17,4)		61(54; 67)

NR = nicht erreicht

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



Vorhergegangene BRAF-Inhibitor-Therapie

In einer einarmigen Phase-II-Studie (MEK113583), die dazu entwickelt wurde, die objektive Ansprechrate, Sicherheit und Pharmakokinetik nach Gabe von Trametinib in einer Dosis von 2 mg QD 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 ei-

nem 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.

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 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 täglich betrugen im geometrischen Mittel C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ 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 QD. 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 1200 l, bestimmt nach intravenöser Gabe einer 5 µg Mikrodosis.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass Trametinib vorwiegend über Deacetylierung allein oder mit Mono-Oxygenierung oder in Kombination mit Glucuronidierung metabolisiert wird. Eine Oxidation über CYP3A4 wird als untergeordneter Stoffwechselweg eingeschätzt. Die Deacetylierung wird durch Carboxylesterasen (d. h. Carboxylesterasen 1b/c und 2) vermittelt, kann aber auch über andere hydrolytische Enzyme erfolgen.
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 Einzelgabe. Die Plasma-Clearance nach i.v. Gabe beträgt 3,21 l/h.
Die Gesamt-Wiederfindungsrate ist nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Trametinib als Lösung über einen Sammelzeitraum von 10 Tagen wegen der langen Eliminationshalbwertszeit niedrig (< 50%). Die Ausscheidung über den Stuhl stellt den Haupt-Eliminationsweg nach oraler Gabe einer [^{14}C]-Trametinib-Dosis dar, die für > 80% der wiedergefundenen ausgeschiedenen Radioaktivität steht, während auf die Ausscheidung in den Urin < 19% entfallen. Weniger als 0,1% der ausgeschiedenen Dosis wurde als Muttersubstanz im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass leicht erhöhte Bilirubin- und/oder ASAT (GOT)-Konzentrationen (basierend auf der Systematik des Nationalen Krebsinstituts der USA [NCI]) die orale Clearance von Trametinib nicht signifikant beeinflussen. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung vor. Da Verstoffwechselung und biliäre Exkretion die Hauptwege der Elimination von Trametinib darstellen, sollte die Gabe von Trametinib bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

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 hellhäutige Patienten beschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Geschlecht / Gewicht

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

In Studien mit wiederholter Gabe wurden nach Exposition mit Trametinib Effekte vorwiegend an der Haut, im Magen-Darm-Trakt, im hämatologischen System, an Knochen und in der Leber gefunden. Die meisten dieser Befunde waren nach einem Arzneimittel-freien Erholungszeitraum reversibel. Bei Ratten wurden hepatozelluläre Nekrosen und Transaminasenanstiege nach 8 Wochen bei ≥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 ≥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 klinischen oder subklinischen Dosen 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 Potential für eine Beeinträchtigung der Immunfunktion haben. Bei juvenilen Ratten wurden erhöhte Herzgewichte ohne histopathologische Befunde bei 0,35 mg/kg/Tag (dem ungefähr 2-Fachen der klinischen Exposition beim 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 Exposition (IC_{50} von 2,92 µg/ml, entsprechend dem ≥130-Fachen der klinischen Exposition 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

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: 18 Monate
Flasche nach Öffnung: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten.
Nach Öffnung kann die Flasche 30 Tage bei nicht über 30° C gelagert werden.

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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/14/931/005-006

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. Juni 2014

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.