1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tafinlar® 50 mg Hartkapseln
Tafinlar® 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg Dabrafenib.

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 75 mg Dabrafenib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

Opake dunkelrote Kapseln, ungefähr 18 mm lang, auf deren Kapselhülle „GS TEW“ und „50 mg“ aufgedruckt ist.

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

Opake dunkelrosa Kapseln, ungefähr 19 mm lang, auf deren Kapselhülle „GS LHF“ und „75 mg“ aufgedruckt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melanom

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

Adjuvante Melanom-Behandlung

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

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp oder NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen. Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Melanom vom BRAF-Wildtyp oder einem NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Dabrafenib, sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib, beträgt 150 mg (zwei 75-mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Die empfohlene Trametinib-Dosis in Kombination mit Dabrafenib beträgt 2 mg einmal täglich.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat 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 Dabrafenib-Dosis vergessen wurde, sollte diese Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme weniger als 6 Stunden beträgt.

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

Dosisanpassungen

Für Dabrafenib-Kapseln sind 2 Stärken, 50 mg und 75 mg, verfügbar, um Dosisanpassungen zu ermöglichen.

Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabellen 1 und 2).

Bei den Nebenwirkungen „kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)“ oder „Auftreten neuer primärer Melanome“ werden keine Dosisreduktionen oder Unterbrechungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf ≥ 38,5 °C steigt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in den Tabellen 1 bzw. 2 enthalten.

Tabelle 1 Empfohlene Dosisreduktionen

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

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

Tabelle 2 Dosisanpassungsschema, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (*Adverse Event*, AE)

Grad (CTC-AE)*	**Empfohlene Dosisanpassung für Dabrafenib** bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
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 wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Schema wie die De-Eskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte 150 mg zweimal täglich nicht überschreiten.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 (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 Dabrafenib allein oder in Kombination mit Trametinib gegeben wird, muss die Behandlung mit Dabrafenib unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten ≥ 38,5 °C beträgt (für Empfehlungen zur Dosisanpassung siehe Tabelle 2 auf Seite 1). Die Behandlung mit Trametinib sollte in gleicher Dosis weitergeführt werden. Eine Behandlung mit Antipyretika wie Ibuprofen oder Paracetamol sollte eingeleitet werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend waren. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden und falls erforderlich entsprechend lokaler Praxis behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nach Abklingen des Fiebers sollte die Behandlung mit Dabrafenib zusammen mit einer geeigneten Prophylaxe mit Antipyretika erneut aufgenommen werden, entweder 1) in gleicher Dosis oder 2) in einer um eine Stufe reduzierten Dosis, falls das Fieber wieder auftritt und/oder von anderen ernsthaften Symptomen einschließlich Dehydration, Hypotension oder Niereninsuffizienz begleitet wird.

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.

Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF)/ linksventrikuläre Dysfunktion

Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, die absolute Abnahme der LVEF > 10 % im Vergleich zum Ausgangswert beträgt und Auswurffraktion unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich (LLN) der jeweiligen Einrichtung liegt, soll die Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

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

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten, soll die Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei bestätigten RVO- oder RPED-Fällen erforderlich.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Falls 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, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Verstoffwechselung in der Leber und die biliäre Sekretion stellen die Haupteliminationswege von Dabrafenib und seinen Metaboliten dar, daher kann es bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen zu einer erhöhten Exposition kommen. Dabrafenib, als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib, sollte bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Besondere Patientengruppen
Nicht-kaukasische Patienten

Es wurden nur begrenzt Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib bei nicht-kaukasischen Patienten erhoben. Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Patienten asiatischer und kaukasischer Abstammung. Bei asiatischen Patienten ist keine Anpassung der Dosis von Dabrafenib notwendig.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von > 65 Jahren ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Tafinlar ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden und wegen der chemischen Instabilität von Dabrafenib auch nicht mit Nahrung oder Flüssigkeiten gemischt werden.

Es wird empfohlen, die Dabrafenib-Dosen jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen den Dosen. Bei kombinierter Einnahme von Dabrafenib und Trametinib 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.

Dabrafenib sollte mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

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

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

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

Bestimmung des BRAF-V600-Status

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib ist bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp oder NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht erwiesen, Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Melanom vom BRAF-Wildtyp oder einem NSCLC vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

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

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Dabrafenib und Trametinib 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 von Dabrafenib und Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen bisher nicht untersucht.

Neue maligne Erkrankungen

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

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)
Bei Patienten, die mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden Fälle von cuSCC einschließlich Keratoakanthom berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Phase-III-Studien MEK115306 und MEK116513 bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom trat ein cuSCC bei 10 % (22/211) der Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie, beziehungsweise bei 18 % (63/349) der Patienten, die Vemurafenib als Monotherapie erhielten, auf. In der integrierten Sicherheitspopulation der Patienten mit Melanom und fortgeschrittenem NSCLC trat ein cuSCC bei 2 % (19/1076) der Patienten auf, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten. Die mediane Zeit bis zur Erstdiagnose eines cuSCC betrug in der Studie MEK115306 223 Tage (Streubreite 56 bis 510 Tage) im Kombinationsarm und 60 Tage (Streubreite 9 bis 653 Tage) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm. In der Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) zur adjuvanten Melanom-Therapie entwickelten 1 % (6/435) der Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, und 1 % (5/432) der Patienten, die Placebo erhielten, ein cuSCC. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines cuSCC betrug im Kombinationsarm der Studie zur adjuvanten Behandlung ungefähr 18 Wochen beziehungsweise 33 Wochen im Placebo-Arm.

Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

Aufgetretene cuSCCs sollten mittels dermatologischer Exzision behandelt und die Dabrafenib-Behandlung beziehungsweise Dabrafenib und Trametinib bei Gabe in Kombination ohne eine Dosisreduktion weitergeführt werden. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt über das Auftreten jeglicher Hautveränderungen zu informieren.

Neue primäre Melanome
In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome bei Patienten unter der Behandlung mit Dabrafenib berichtet. Diese Fälle wurden in klinischen Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom innerhalb der ersten 5 Monate der Monotherapie mit Dabrafenib identifiziert. Neu aufgetretene Fälle primärer Melanome können mittels Exzision behandelt werden und erfordern keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen
In-vitro-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.8). Über mit RAS assoziierte maligne Erkrankungen wurde in klinischen Studien berichtet, sowohl bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) als auch bei Dabrafenib sowohl in der Monotherapie (Pankreaskarzinom, Adenokarzinom der Gallenwege) als auch in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom).

Vor Beginn der Behandlung sollte bei den Patienten eine Untersuchung des Kopf- und Halsbereichs durchgeführt werden mit visueller Begutachtung der Mundschleimhaut und Palpation der Lymphknoten als minimale Maßnahme, sowie eine CT-Aufnahme des Thorax/des Abdomens. Während der Behandlung sollten die Patienten wie klinisch geboten überwacht werden, einschließlich Untersuchungen des Kopf- und Halsbereichs alle 3 Monate und CT-Aufnahmen des Thorax/des Abdomens alle 6 Monate. Rektale Untersuchungen und Untersuchungen des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sowie Blutchemie sollten wie klinisch indiziert bestimmt werden.

Vor der Gabe von Dabrafenib an Patienten mit bestehenden Karzinomen oder Karzinomen in der Vorgeschichte, die mit RAS-Mutationen assoziiert sind, sollte der Nutzen gegen die Risiken abgewogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib sollte die Überwachung auf nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen für bis zu weitere 6 Monate weitergeführt werden, oder bis zum Beginn einer anderen antineoplastischen Therapie. Mit abnormalen Befunden sollte entsprechend der klinischen Praxis umgegangen werden.

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und tödlich verlaufender Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in den Phase-III-Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom und der Phase-II-Studie beim NSCLC aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4).

Sehstörungen

In klinischen Studien wurde über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis, Iridozyklitis und Iritis bei Patienten unter der Monotherapie mit Dabrafenib und der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

RPED und RVO können unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auftreten. Siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4). Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Tra-

metinib wurde über Fieber berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei 1 % der Patienten in den klinischen Studien wurden unter der Dabrafenib-Monotherapie schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren (siehe Abschnitt 4.8). Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten unter der Dabrafenib-Monotherapie üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht. Im Kombinationstherapie-Arm der Studie MEK115306 bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom wurde über Pyrexie bei 57 % (119/209) der Patienten, davon bei 7 % vom Grad 3, berichtet im Vergleich zu 33 % (69/211) der Patienten im Dabrafenib-Monotherapie-Arm, davon bei 2 % vom Grad 3. In der Phase-II-Studie BRF113928 bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC waren Häufigkeit und Schwere der Pyrexie unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib leicht erhöht (48 %; 3 % vom Grad 3) im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie (39 %; 2 % vom Grad 3). In der Phase-III-Studie BRF115532 zur adjuvanten Therapie des Melanoms waren Häufigkeit und Schwere der Pyrexie im Studienarm mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib höher (67 %; 6 % der Grade 3/4) als im Placebo-Arm (15 %; <1 % vom Grad 3).

Bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und Fieber entwickelten, war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse.

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf ≥ 38,5 °C steigt (siehe Tabelle 2 auf Seite 1 für Empfehlungen zur Dosisanpassung). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann Dabrafenib erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nicht-steroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden. Die Gabe oraler Kortikosteroide sollte für Fälle in Betracht gezogen werden, in denen Antipyretika nicht ausreichend waren. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten (siehe Abschnitt 4.2). Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung für Trametinib erforderlich.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4). Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Nierenversagen

Ein Nierenversagen wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib allein behandelten Patienten und bei ≤ 1 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten identifiziert. Die beobachteten Fälle waren im Allgemeinen mit Pyrexie und Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Therapie mit Dabrafenib wie klinisch geboten unterbrochen werden. Dabrafenib wurde nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin-Wert größer dem 1,5-Fachen des Normalwerts) untersucht, daher ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Hepatische Ereignisse

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

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde bei Patienten mit oder ohne vorbestehenden Bluthochdruck berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib.

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Über Pneumonitis oder ILK wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Trametinib. Wenn Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegeben wird, kann die Dabrafenib-Therapie mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden.

Hautausschlag

Hautausschlag ist bei etwa 24 % der Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle war vom Grad 1 oder 2 und erforderte keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Trametinib.

Rhabdomyolyse

Über Rhabdomyolyse wurde bei Patienten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Trametinib.

Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei < 1 % der mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten in klinischen Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom und bei etwa 4 % der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten in der klinischen Studie beim NSCLC berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Tag der Behandlung eines metastasierten Melanom-Patienten mit Dabrafenib und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. In der Studie zur adjuvanten Therapie des Melanoms wurde bei <1 % (1/435) der Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, über Pankreatitis berichtet, und bei keinem Patienten, der Placebo erhielt. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie

Nach Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnahmen, über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat von CYP2C8 und CYP3A4. Wenn möglich sollten starke Induktoren dieser Enzyme vermieden werden, da diese Mittel die Wirksamkeit von Dabrafenib verringern können (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig angewandten Arzneimitteln (siehe Beispiele im Abschnitt 4.5) führen. Eine kritische Betrachtung des Gebrauchs von Arzneimitteln (*Drug Utilisation Review*, DUR) vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gleichzeitige Anwendung von Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensi-

tive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Warfarin führt zu einer verringerten Warfarin-Exposition. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche INR (*International Normalised Ratio*)-Kontrollen sind in Betracht zu ziehen, wenn Dabrafenib gleichzeitig mit Warfarin gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Dabrafenib mit Digoxin kann zu einer verringerten Digoxin-Exposition führen. Daher ist Vorsicht geboten und zusätzliche Kontrollen sind in Betracht zu ziehen, wenn Digoxin (ein Transportprotein-Substrat) gleichzeitig mit Dabrafenib gegeben wird bzw. nach Absetzen von Dabrafenib (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

Dabrafenib ist ein Substrat der metabolisierenden Enzyme CYP2C8 und CYP3A4, während die aktiven Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib CYP3A4-Substrate sind. Arzneimittel, die starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 sind, können wahrscheinlich die Dabrafenib-Konzentration entsprechend erhöhen bzw. erniedrigen. Wenn möglich sollten alternative Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib in Erwägung gezogen werden. Vorsicht ist geboten, wenn starke Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Gemfibrozil, Nefazodon, Clarithromycin, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Atazanavir) zusammen mit Dabrafenib gegeben werden. Die gemeinsame Gabe von Dabrafenib zusammen mit starken Induktoren von CYP2C8 und CYP3A4 (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) sollte vermieden werden.

Die Gabe von 400 mg Ketoconazol (einem CYP3A4-Inhibitor) einmal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 71%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC und einem 33%igen Anstieg der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Die gemeinsame Gabe führte zu Anstiegen der AUC von Hydroxy- und Desmethyl-Dabrafenib (Anstiege von 82 % beziehungsweise 68 %). Für Carboxydabrafenib wurde eine Verringerung der AUC um 16 % festgestellt.

Die Gabe von 600 mg Gemfibrozil (einem CYP2C8-Inhibitor) zweimal täglich mit 75 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu einem 47%igen Anstieg der Dabrafenib-AUC, aber nicht zu einer Veränderung der C_{max} von Dabrafenib im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von 75 mg Dabrafenib zweimal täglich. Gemfibrozil hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die systemische Exposition der Dabrafenib-Metaboliten (≤ 13 %).

Die Anwendung von 600 mg Rifampicin (einem Induktor von CYP3A4/CYP2C8) einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte bei wiederholter Gabe zu einer Abnahme der C_{max} (27 %) und der AUC (34 %) von Dabrafenib. Für Hydroxy-Dabrafenib wurde keine relevante Änderung der AUC festgestellt. Für Carboxy-Dabrafenib gab es einen Anstieg der AUC von 73 % und für Desmethyl-Dabrafenib eine Verringerung der AUC von 30 %.

Die gemeinsame Anwendung wiederholter Dosen von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich und 40 mg des pH-erhöhenden Wirkstoffs Rabeprazol einmal täglich führte zu einem 3%igen Anstieg der AUC und einer 12%igen Verringerung der C_{max} von Dabrafenib. Diese Veränderungen der AUC und C_{max} von Dabrafenib werden als nicht klinisch bedeutsam erachtet. Es wird nicht erwartet, dass Arzneimittel, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltrakts (GIT) verändern (z. B. Protonenpumpeninhibitoren, H_2-Rezeptor-Antagonisten, Antazida), die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern.

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein starker Enzyminduktor und erhöht die Synthese vieler Arzneimittelmetabolisierender Enzyme, wie CYP3A4, die CYP2Cs und CYP2B6, sowie Transportproteine. Dies führt zu erniedrigten Plasmakonzentrationen vieler über diese Enzyme verstoffwechselter Arzneimittel und kann den Transport einiger Arzneimittel beeinflussen. Die Reduktion der Plasmakonzentrationen kann zum Verlust oder zu einer verringerten klinischen Wirkung dieser Arzneimittel führen. Es gibt auch ein Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten dieser Arzneimittel. Enzyme, die induziert werden können, umfassen CYP3A in Leber und Darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und UGTs (Glucuronid-konjugierende Enzyme). Das Transportprotein P-gp kann ebenfalls induziert werden, wie auch andere Transportproteine wie z. B. MRP-2. Eine Induktion von OATP1B1/1B3 und BCRP ist anhand von Beobachtungen in einer klinischen Studie mit Rosuvastatin unwahrscheinlich.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren C_{max} und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 47 % beziehungsweise um 65 % verringert.

Die Gabe von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich mit Warfarin führte zu einer Verringerung der AUC von S- und R-Warfarin von 37 % beziehungsweise 33 % im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin. Die C_{max} von S- und R-Warfarin stieg um 18 % beziehungsweise 19 % an.

Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechselung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol möglicherweise bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.

Die Zahl der von möglichen Wechselwirkungen betroffenen Arzneimittel wird als sehr hoch eingeschätzt, obwohl die Größenordnung der Wechselwirkungen variieren kann. Gruppen von möglicherweise betroffenen Arzneimitteln beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Methadon)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Antineoplastische Arzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzien (z. B. Acenocoumarol, Warfarin, siehe Abschnitt 4.4)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Kalziumkanalblocker (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin, siehe Abschnitt 4.4)
- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Methylprednisolon)
- Antivirale Mittel gegen HIV (z. B. Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Tipranavir)
- Hormonelle Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 4.6)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate (z. B. P-gp oder MRP-2) können ansteigen, auch sollten die Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

In vitro ist Dabrafenib ein CYP3A4-Inhibitor basierend auf mechanistischen Überlegungen. Daher kann eine vorübergehende CYP3A4-Inhibition während der ersten Tage der Behandlung beobachtet werden.

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 und BCRP. Nach gemeinsamer Anwendung einer Einzeldosis Rosuvastatin (einem OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrat) mit wiederholten Dosen Dabrafenib 150 mg zweimal täglich bei 16 Patienten war C_{max} von Rosuvastatin auf das 2,6-Fache erhöht, während die AUC nur

minimal verändert war (Anstieg um 7 %). Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der C_{max} von Rosuvastatin klinisch relevant ist.

Kombination mit Trametinib

Die gemeinsame wiederholte Gabe von 2 mg Trametinib einmal täglich mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich führte zu keinen klinisch bedeutsamen Änderungen der C_{max} und AUC von Trametinib oder Dabrafenib mit Anstiegen der C_{max} von Dabrafenib um 16 % beziehungsweise der AUC von Dabrafenib um 23 %. Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse ist eine geringfügige Abnahme der Bioverfügbarkeit von Trametinib, entsprechend einer Verringerung der AUC um 12 %, bei Gabe von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib, einem CYP3A4-Induktor, zu erwarten.

Bei Anwendung von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe die Fachinformationen von Dabrafenib und Trametinib zu Arzneimittelwechselwirkungen, Abschnitte 4.4 und 4.5.

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollten Patienten Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und bis 4 Monate nach der letzten Dosis von Trametinib bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und ungünstige Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Dabrafenib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Sollte die Patientin unter der Behandlung mit Dabrafenib schwanger werden, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Zur Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib, Abschnitt 4.6.

Stillzeit

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

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Dabrafenib, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Trametinib, vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermiogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden. Zur Gabe in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.6).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Sicherheit von Dabrafenib als Monotherapie basiert auf der integrierten Sicherheitspopulation aus fünf klinischen Studien und schließt 578 Patienten mit nicht-rezesierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, die mit Dabrafenib 150 mg zweimal täglich behandelt wurden, ein. Die am häufigsten unter Dabrafenib berichteten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 15 %) waren Hyperkeratose, Kopfschmerzen, Pyrexie, Arthralgie, Fatigue, Übelkeit, Papillom, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen.

Die Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde anhand der integrierten Sicherheitspopulation von 1076 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V-600-Mutation, Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion (adjuvante Therapie) und fortgeschrittenem NSCLC, die mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich und mit 2 mg Trametinib einmal täglich behandelt wurden, beurteilt. Bei 559 dieser Patienten wurde die Kombination in zwei randomisierten klinischen Phase-III-Studien, MEK115306 (COMBI-d) und MEK116513 (COMBI-v) gegen Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eingesetzt, 435 Patienten wurden zur adjuvanten Behandlung von Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion in der randomisierten Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) mit der Kombination behandelt, und 82 Patienten wurden in der mehr-kohortigen, nicht-randomisierten Phase-II-Studie BRF113928 mit der Kombination gegen NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und gemäß der folgenden Definitionen nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7 und Tabelle 4 auf Seite 8 und 9

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Kutane Plattenepithelkarzinome (einschließlich jener, die als Keratoakanthom- oder gemischte Keratoakanthom-Subtypen klassifiziert wurden) traten unter Dabrafenib-Monotherapie in der Studie MEK115306 bei 10 % der Patienten auf, wobei ungefähr 70 % der Ereignisse innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auftraten mit einer medianen Zeitdauer von 8 Wochen bis zum Auftreten. Bei Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib entwickelten 2 % der Patienten der integrierten Sicherheitspopulation ein cuSCC und diese Ereignisse traten später auf als unter Dabrafenib-Monotherapie mit einer medianen Zeitdauer von 18 bis 31 Wochen bis zum Auftreten. Alle Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib erhielten und ein cuSCC entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien beim Melanom mit Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib wurde über neue primäre Melanome berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt, eine Dosisanpassung von Dabrafenib war nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). In der Phase-II-Studie beim NSCLC (BRF113928) wurden keine neuen primäre Melanome berichtet.

Tabelle 3 Nebenwirkungen, über die in der mit Dabrafenib-Monotherapie behandelten integrierten Sicherheitspopulation berichtet wurde (n = 578)

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr häufig	Papillom
	Häufig	Plattenepithelkarzinom der Haut
		Seborrhoische Keratose
		Akrochordon (Saitenwarze)
		Basalzellkarzinom
	Gelegentlich	Neue primäre Melanome
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Hypophosphatämie
		Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Uveitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
		Erbrechen
		Durchfall
	Häufig	Verstopfung
	Gelegentlich	Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hyperkeratose
		Haarausfall
		Hautausschlag
		Palmar–plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
	Häufig	Trockene Haut
		Pruritus
		Aktinische Keratose
		Hautläsion
		Erythem
		Photosensitivitätsreaktion
	Gelegentlich	Pannikulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
		Myalgie
		Schmerzen in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen, akutes Nierenversagen
		Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
		Fatigue
		Schüttelfrost
		Asthenie
	Häufig	Grippeartige Erkrankung

Nicht-kutane maligne Erkrankungen
Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF-Inhibitoren exponiert waren, kann zu einen erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.4). Über nicht-kutane maligne Erkrankungen wurde bei 1 % (6/586) der Patienten in der integrierten Sicherheitspopulation unter der Dabrafenib-Monotherapie und bei < 1 % (8/1076) der Patienten in der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Fälle von RAS-getriebenen Malignitäten sind unter Dabrafenib sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Trametinib berichtet worden. Die Patienten sollten wie klinisch geboten überwacht werden.

Blutungen
Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größere hämorrhagische Ereignisse und fatale Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten. Siehe die Fachinformation von Trametinib.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion
Bei 6 % (65/1076) der Patienten der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde über eine Verringerung der LVEF berichtet. Die meisten Fälle waren asymptomatisch und reversibel. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Dabrafenib eingeschlossen. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte Patienten mit Umständen, die zu einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion führen können, mit Vorsicht gegeben werden. Siehe die Fachinformation von Trametinib.

Pyrexie
In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib wurde über Fieber berichtet. Die Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren jedoch unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten und Fieber entwickelten, war das erstmalige Auftreten von Fieber in ungefähr der Hälfte der Fälle innerhalb des ersten Behandlungsmonats zu beobachten, ungefähr ein Drittel der Patienten hatte 3 oder mehr Ereignisse. Bei 1 % der Patienten unter Dabrafenib-Monotherapie in der integrierten Sicherheitspopulation wurden schwerwiegende, nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren. Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten unter der Dabrafenib-Monotherapie üblicherweise innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Hepatische Ereignisse
Über hepatische unerwünschte Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib berichtet. Siehe Fachinformation von Trametinib.

Bluthochdruck
Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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.

Arthralgien
In der integrierten Sicherheitspopulation wurde unter Dabrafenib-Monotherapie (25 %) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (25 %) sehr häufig über Arthralgien berichtet, wobei diese hauptsächlich vom

Tabelle 4 Nebenwirkungen, über die in der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten integrierten Sicherheitspopulation der Studien MEK115306, MEK116513[a], BRF113928 und BRF115532 berichtet wurde (n = 1076)

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

Fortsetzung auf Seite 9

Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich (< 1 %) wurde vom Grad 3 berichtet, der Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Hypophosphatämie
Über Hypophosphatämien wurde häufig in der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib als Monotherapie (7 %) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (4 %) berichtet. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle unter der Dabrafenib-Monotherapie (4 %) und 1 % der Fälle unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib waren vom Schweregrad 3.

Pankreatitis
Über Pankreatitis wurde unter Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib berichtet. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Dabrafenib-Behandlung nach einer Episode von Pankreatitis sollten die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenversagen
Nierenversagen infolge mit Pyrexie verbundener prärenaler Azotämie oder granulomatöser Nephritis waren selten, jedoch wurde Dabrafenib nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin > 1,5 × des oberen Grenzwertes des Normbereichs [ULN]) untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Von der Gesamtzahl der Patienten in der integrierten Sicherheitspopulation unter Dabrafenib-Monotherapie (n = 578) waren 22 % 65 Jahre und älter und 6 % 75 Jahre und älter. Im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern (< 65 Jahre) erlitten mehr ältere Studienteilnehmer Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen der Studienmedikation (22 % versus 12 %) oder Unterbrechungen (39 % versus 27 %) führten. Zusätzlich traten bei älteren Patienten mehr schwerwiegende Nebenwirkungen auf im Vergleich zu jüngeren Patienten (41 % versus 22 %). Insgesamt wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Studienteilnehmern beobachtet.

In der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (n = 1076) 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 klinischen 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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Trockene Haut
		Juckreiz
		Hautausschlag
		Erythem[h]
	Häufig	Akneiforme Dermatitis
		Aktinische Keratose
		Nachtschweiß
		Hyperkeratose
		Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
		Hautläsion
		Hyperhidrose
		Pannikulitis
		Hautfissuren
		Photosensitivitätsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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
		Grippeartige Erkrankung
	Häufig	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

[a] Das Sicherheitsprofil der Studie MEK116513 ist grundsätzlich – mit folgenden Ausnahmen – dem der Studie MEK115306 ähnlich: 1) Die folgenden Nebenwirkungen haben eine höhere Häufigkeitskategorie als in der Studie MEK115306: Muskelkrämpfe (Sehr häufig); Nierenversagen und Lymphödem (Häufig); akutes Nierenversagen (Gelegentlich); 2) Die folgenden Nebenwirkungen traten in der Studie MEK116513, nicht aber in der Studie MEK115306 auf: Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit (Gelegentlich). 3) Die folgende Nebenwirkung trat in den Studien MEK116513 und BRF115532, nicht aber in den Studien MEK115306 und BRF113928 auf: Rhabdomyolyse (Gelegentlich)

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

[c] Papillom, Papillom der Haut

[d] Malignes Melanom, metastasiertes malignes Melanom und sich oberflächlich ausbreitendes Melanom des Stadiums III

[e] einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit

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

[g] Oberbauch- und Unterleibsschmerzen

[h] Erythem, generalisiertes Erythem

[i] Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Dabrafenib. Bei Überdosierung sollte der Patient eine angemessene symptomatische Behandlung erhalten, falls erforderlich unter entsprechender Überwachung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE23

Wirkmechanismus

Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht.

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (Tabelle 5).

Tabelle 5
Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen

Kinase	Inhibitorische Konzentration 50 (nM)
BRAF-V600E	0,65
BRAF-V600K	0,50
BRAF-V600D	1,8
BRAF-WT	3,2
CRAF-WT	5,0

Dabrafenib zeigte eine Suppression eines nachgeordneten pharmakodynamischen Biomarkers (phosphoryliertes ERK) und hemmte das Zellwachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation *in vitro* und in Tiermodellen.

Bei Melanom-Patienten mit der BRAF-V600-Mutation führte die Gabe von Dabrafenib zu einer Inhibition des phosphorylierten ERK im Vergleich zum Ausgangswert.

Kombination mit Trametinib

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). 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 Dabrafenib oder der Kombination mit Trametinib muss bei Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein. In den klinischen Phase-II- und -III-Studien wurden geeignete Patienten über einen zentral durchgeführten BRAF-V600-Mutationstest am letzten verfügbaren Tumorblock identifiziert. Primäre Tumore oder Metastasen wurden mit einem nur für Prüfzwecke entwickelten Test („investigational use only", IUO) getestet. Der IUO-Test beinhaltet einen Allel-spezifischen Polymerase-Kettenreaktionstest (PCR), der an DNA aus mit Formalin fixiertem, in Paraffin eingelagertem (FFPE) Tumorgewebe durchgeführt wurde. Dieser Test wurde spezifisch entwickelt, um zwischen V600E- und V600K-Mutationen unterscheiden zu können. Nur Studienteilnehmer mit Tumoren mit einer BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation konnten 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 zu 5 % V600E- und V600K-Sequenzen herunter 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 %.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom

- *Dabrafenib in Kombination mit Trametinib*

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 der 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 Erstlinientherapie 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 (72 %) nach *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 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 Gesamtüberlebens für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie (Abbildung 1 auf Seite 11). 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 %).

Eine aktualisierte OS-Analyse (15. Februar 2016) zeigte eine Verlängerung des OS für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie. Die geschätzten Überlebensraten nach 3 Jahren lagen für den Kombinationsarm höher als für die Dabrafenib-Monotherapie (44 % bzw. 32 %). Das mediane OS war im Kombinationsarm ungefähr 8 Monate länger als das mediane OS unter Dabrafenib-Monotherapie (26,7 Monate bzw. 18,7 Monate). Diese Daten belegten auch ein geringeres Todesfallrisiko (HR = 0,75; 95 %-KI: 0,58; 0,96), was mit der primären OS-Analyse konsistent war.

Statistisch signifikante Verbesserungen wurden für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR, *overall response rate*) beobachtet. Ebenso wurde eine längere Dauer des Ansprechens (DoR, *duration of response*) beobachtet (Tabelle 6 auf Seite 12).

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

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

Die aktualisierte OS-Analyse (13. März 2015) zeigte eine statistische signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie (Abbildung 2 auf Seite 12). Das geschätzte OS nach einem Jahr betrug für die Kombinationstherapie 72 % und für Vemurafenib 65 %.

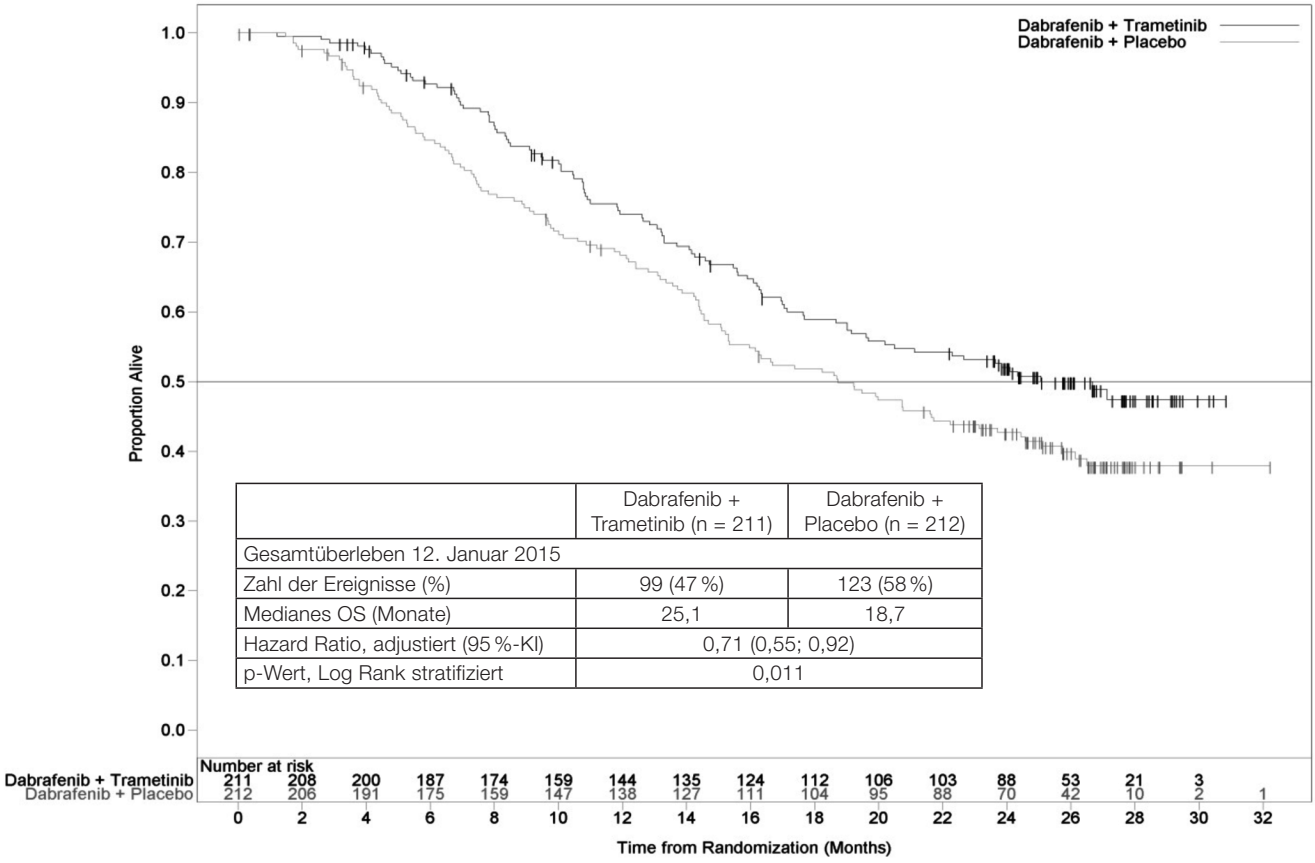
Eine aktualisierte OS-Analyse (15. Juli 2016) zeigte eine Verlängerung des OS für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie. Die geschätzten Überlebensraten nach 3 Jahren betrugen 45 % für die Kombinationstherapie und 31 % unter Vemurafenib. Das mediane OS war im Kombinationsarm ungefähr 8 Monate länger als das mediane OS unter Vemurafenib-Monotherapie (26,1 Monate bzw. 17,8 Monate). Diese Daten belegten auch ein geringeres Todesfallrisiko (HR = 0,68; 95 %-KI: 0,56; 0,83), was mit der primären OS-Analyse konsistent war.

Statistisch signifikante Verbesserungen wurden für die sekundären Endpunkte PFS und ORR beobachtet. Ebenso wurde eine längere DoR beobachtet (Tabelle 7 auf Seite 13).

Patienten mit vorausgegangener BRAF-Inhibitor-Therapie
Es gibt wenige Daten für die Kombination Dabrafenib und Trametinib 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

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



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

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

• *Monotherapie mit Dabrafenib*

Die Wirksamkeit von Dabrafenib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, einschließlich Patienten mit BRAF-V600E- und/oder V600K-Mutationen, wurde in 3 Studien (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] und BRF113710 [BREAK-2]) untersucht.

Insgesamt wurden in diesen klinischen Studien 402 Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation und 49 Patienten mit der BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit Melanom, bei denen andere BRAF-Mutationen als die V600E aktiviert sind, wurden von der konfirmatorischen klinischen Studie ausgeschlossen, und die Aktivität bezüglich Patienten mit der V600K-Mutation erscheint nach einarmigen Studien niedriger als gegen die V600E-Mutation.

Es liegen keine Daten von Melanom-Patienten mit anderen BRAF-V600-Mutationen als V600E und V600K vor. Die Wirksamkeit von Dabrafenib wurde bei Patienten, die vorher mit einem Proteinkinase-Inhibitor behandelt worden waren, nicht untersucht.

Nicht vorbehandelte Patienten (Ergebnisse der Phase-III-Studie [BREAK-3])

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib wurde in einer randomisierten, offenen klinischen Phase-III-Studie [BREAK 3] zum Vergleich von Dabrafenib mit Dacarbazin (DTIC) bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbarem Stadium-III-) oder metastasiertem (Stadium-IV-) Melanom mit der BRAF-V600E-Mutation geprüft. Melanom-Patienten mit anderen BRAF-Mutationen als V600E waren ausgeschlossen.

Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin (DTIC) hinsichtlich PFS nach Einschätzung durch den Prüfarzt. Patienten im DTIC-Arm durften nach unabhängiger radiologischer Bestätigung der initialen Progression auf Dabrafenib wechseln. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Sechzig Prozent der Patienten waren männlich und 99,6 % waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 52 Jahre, wobei 21 % der Patienten 65 Jahre und älter waren, 98,4 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, dabei hatten 97 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Analyse mit den zum Stichtag 19. Dezember 2011 vorliegenden Daten wurde eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes PFS (HR = 0,30; 95 %-KI 0,18; 0,51; p < 0,0001) erzielt. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Post-hoc-Analyse mit einer zusätzlichen Nachbeobachtung über 6 Monate sind in Tabelle 8 auf Seite 13 zusammengefasst. Die Daten zum OS aus einer weiteren Post-hoc-Analyse, die auf den zum Stichtag 18. Dezember 2012 vorliegenden Daten beruht, sind in Abbildung 3 auf Seite 14 abgebildet.

Zum Stichtag 25. Juni 2012 waren fünfunddreißig (55,6 %) der 63 auf DTIC randomisierten Studienteilnehmer auf Dabrafenib umgestellt, und 63 % der auf Dabrafenib randomisierten und 79 % der auf DTIC randomisierten Studienteilnehmer hatten eine Progression ihrer Erkrankung oder waren verstorben. Das mediane PFS betrug nach der Umstellung 4,4 Monate.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 14

OS-Daten aus einer weiteren Post-hoc-Analyse zum Stichtag 18. Dezember 2012 zeigten eine 12-Monats-Überlebensrate von 63 % unter DTIC versus 70 % unter Dabrafenib.

Patienten mit Hirnmetastasen (Ergebnisse der Phase-II-Studie BREAK-MB)

BREAK-MB war eine multizentrische, offene Zwei-Kohorten-Studie der Phase II und dazu konzipiert, das intrakranielle Ansprechen auf Dabrafenib bei Studienteilnehmern mit histologisch bestätigtem (Stadium IV) Melanom mit Hirnmetastasen und einer

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; 13,9)	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 (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)

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 %) noch an
e – Berechnete Differenz in der Gesamtansprechrate, basierend auf den nicht gerundeten Ergebnissen der Gesamtansprechraten
NR = Nicht erreicht

BRAF (V600E oder V600K)-Mutation zu beurteilen. Die Studienteilnehmer wurden entweder in die Kohorte A (Studienteilnehmer ohne vorangegangene Lokaltherapie der Hirnmetastasen) oder in die Kohorte B (Studienteilnehmer mit vorangegangener Lokaltherapie der Hirnmetastasen) eingeschlossen.

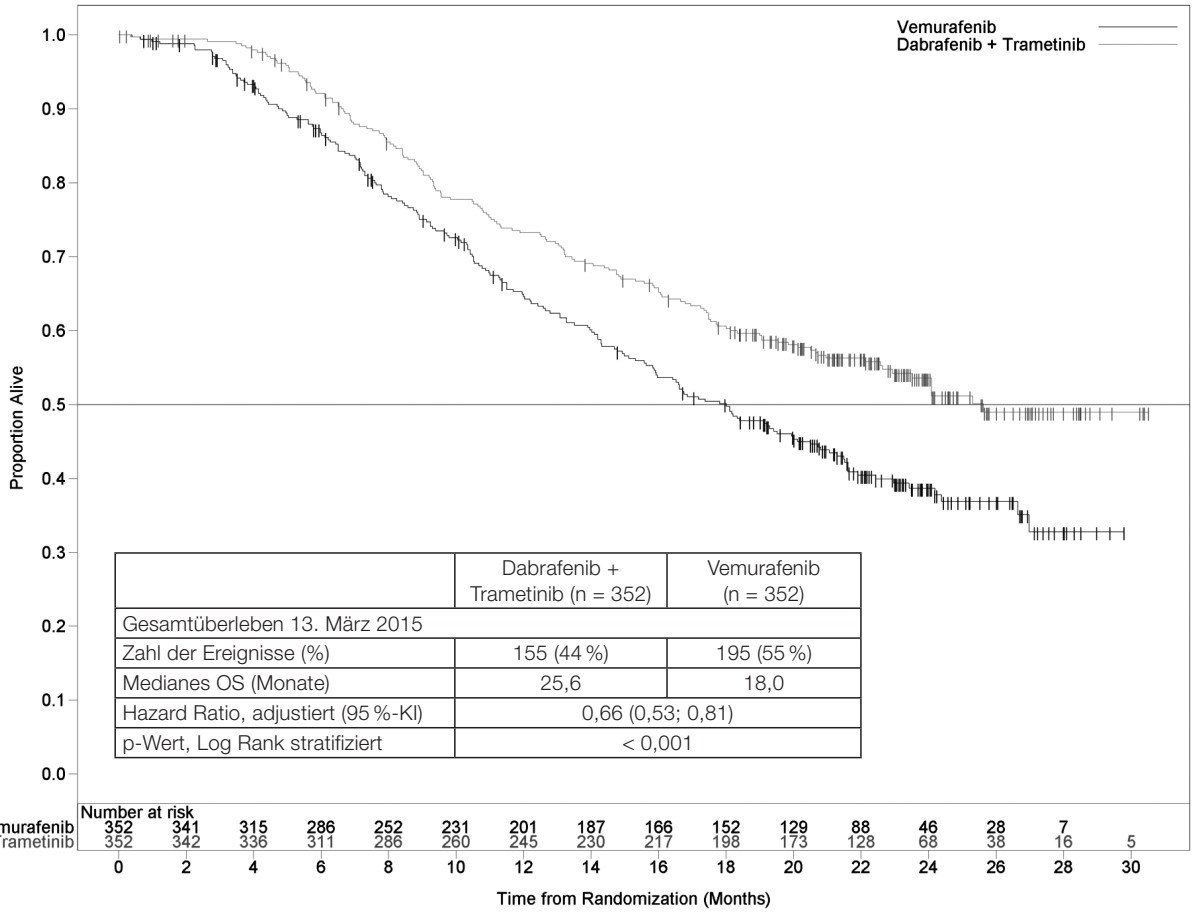
Der primäre Endpunkt dieser Studie war das intrakranielle Gesamtansprechen (*Overall Intracranial Response Rate*, OIRR) nach Einschätzung der Prüfärzte in der Population mit der V600E-Mutation. Das bestätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 10 auf Seite 15 dargestellt.

Patienten ohne vorangegangene Therapie oder nach Versagen mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie (Ergebnisse der Phase II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) war eine multizentrische einarmige Studie, in der 92 Studienteilnehmer mit metastasiertem Melanom (Stadium IV) und bestätigter BRAF-V600E- oder -V600K-Mutation eingeschlossen wurden.

Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfärzte bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation (n = 76) betrug 59 % (95 %-KI: 48,2; 70,3) und die mediane DoR 5,2 Monate (95 %-KI: 3,9; nicht abschätzbar), basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten. Bei Patienten

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



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

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

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS[a]		
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[b] (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)

Tabelle 8 Wirksamkeit bei nicht vorbehandelten Patienten (BREAK-3 Studie, 25. Juni 2012)

	Daten vom 19. Dezember 2011		Daten vom 25. Juni 2012	
	Dabrafenib n = 187	**DTIC n = 63**	**Dabrafenib n = 187**	**DTIC n = 63**
Progressionsfreies Überleben				
Median, Monate (95 %-KI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (95 %-KI)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Gesamtansprechrate[a]				
% (95 %-KI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Dauer des Ansprechens				
Median, Monate (95 %-KI)	n = 99 5,6 (4,8; NR)	n = 12 NR (5,0; NR)	n = 110 8,0 (6,6; 11,5)	n = 15 7,6 (5,0; 9,7)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; DTIC: Dacarbazin; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht
[a] als bestätigte Komplett- oder Teilremissionen definiert

mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600K-Mutation (n = 16) betrug die Ansprechrate 13 % (95 %-KI: 0,0; 28,7) mit einer medianen DoR von 5,3 Monaten (95 %-KI: 3,7; 6,8). Obwohl durch die geringe Patientenzahl begrenzt, scheint das mediane Gesamtüberleben konsistent zu den Daten bei Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation zu sein.

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium III

BRF115532 (COMBI-AD)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib 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 Tumorgröße 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 waren kaukasischer Abstammung (99 %) und männlich (55 %), mit einem medianen Alter von 51 Jahren (18 % waren ≥ 65 Jahre). Die Studie schloss Patienten aller Unterstadien der Erkrankung des Stadiums III vor Resektion ein; bei 18 % dieser Patienten war die Lymphknotenbeteiligung nur mikroskopisch identifizierbar, und sie hatten keine primäre Tumorulzeration. Die Mehrheit der Patienten wies eine BRAF-V600E-Mutation (91 %) auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit (Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt oder Tod) betrug 2,83 Jahre im Kombinations-Arm mit Dabrafenib und Trametinib und 2,75 Jahre im Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Primäranalyse bezüglich RFS werden in Tabelle 11 auf Seite 15 dargestellt. Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts RFS, mit einem medianen RFS von 16,6 Monaten im Placebo-Arm und einem noch nicht erreichten medianen RFS im Kombinationstherapie-Arm (HR: 0,47; 95 %-Konfidenzintervall: (0,39; 0,58); $p = 1{,}53 \times 10^{-14}$). Der beobachtete Vorteil bezüglich des RFS wurde konsistent über alle Subgruppen der Patienten hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht und ethnischer Gruppe, bewiesen. Die Ergebnisse waren auch über die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium und BRAF-V600-Mutationstyp hinweg konsistent.

Basierend auf aktualisierten Daten mit zusätzlichen 10 Monaten Nachbeobachtung im Vergleich zur Primäranalyse (minimale Nachbeobachtungszeit 40 Monate) wurde der RFS-Vorteil mit einer geschätzten HR von 0,49 [95 %-KI: (0,40; 0,59)] beibehalten (Abbildung 4 auf Seite 16).

Basierend auf 153 Ereignissen (60 [14 %] im Kombinationstherapie-Arm und 93 [22 %] im Placebo-Arm), was einem Informationsanteil von 26 % der insgesamt anvisierten 597 OS-Ereignisse entspricht, betrug die geschätzte Hazard Ratio für das OS 0,57 (95 %-KI: 0,42; 0,79; p = 0,0006). Diese Ergebnisse erreichten nicht die vorab festgelegte Grenze, um statistische Signifikanz für diese erste Interimsanalyse bezüglich des OS zu beanspruchen (HR = 0,50; p = 0,000019). Die Schätzwerte zum Überleben nach ein und zwei Jahren nach Randomisierung betrugen 97 % und 91 % im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 94 % und 83 % im Placebo-Arm.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
Studie BRF113928

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde in einer multizentrischen, nicht-randomisierten,

Abbildung 3 Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (BREAK-3) (18. Dezember 2012)

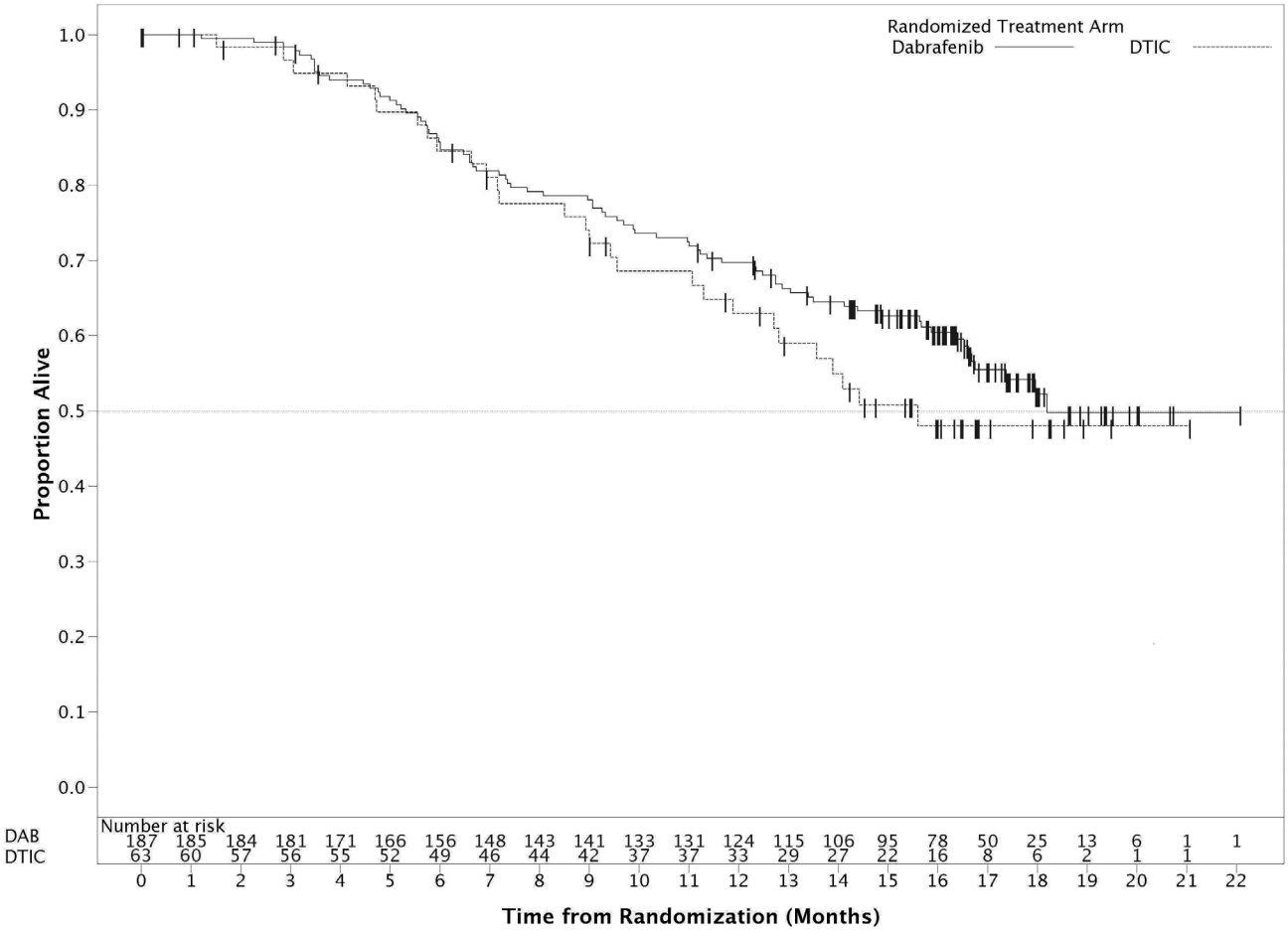


Tabelle 9 Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

Stichtag	Behandlung	Anzahl der Todesfälle (%)	Hazard Ratio (95 %-KI)
19. Dezember 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) [a]
	Dabrafenib	21 (11 %)	
25. Juni 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) [a]
	Dabrafenib	55 (29 %)	
18. Dezember 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48; 1,21) [a]
	Dabrafenib	78 (42 %)	

[a] Keine Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Überwechselns

offenen Phase-II-Studie mit 3 Kohorten untersucht, bei der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR) unter Berücksichtigung der „*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*" (RECIST 1.1), beurteilt durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Dauer des Ansprechens (DoR), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (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 die Studienmedikation 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-plattenepitheliale Histologie. In der vorbehandelten Population hatten 38 Patienten (67 %) eine systemische Therapielinie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.

Der primäre Endpunkt, die durch die Prüfärzte bewertete ORR, betrug in der Erstlinien-Population 61,1 % (95 %-KI, 43,5 %; 76,9 %) und in der vorbehandelten Population 66,7 % (95 %-KI, 52,9 %; 78,6 %). Damit wird statistische Signifikanz zur Ablehnung der Nullhypothese, dass die ORR für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in dieser Population mit NSCLC kleiner oder gleich 30 % beträgt, erreicht. Die Ergebnisse der ORR nach Bewertung des IRC waren konsistent mit der Einschätzung der Prüfärzte. Das Ansprechen war dauerhaft mit einer medianen DoR von 9,8 Monaten (95 %-KI, 6,9; 16,0) in der vorbehandelten Population nach Beurteilung der Prüfärzte. In der Erstlinien-Population hat-

Tabelle 10 Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen (BREAK-MB-Studie)

	Gesamtpopulation aller behandelten Studienteilnehmer			
	BRAF-V600E (Primär)		BRAF-V600K	
	Kohorte A n = 74	Kohorte B n = 65	Kohorte A n = 15	Kohorte B n = 18
Intrakranielle Gesamtansprechrate, % (95 %-KI)[a]				
	39 % (28,0; 51,2) P < 0,001[b]	31 % (19,9; 43,4) P < 0,001[b]	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Median, Monate (95 %-KI)				
	n = 29 4,6 (2,8; NR)	n = 20 6,5 (4,6; 6,5)	n = 1 2,9 (NR; NR)	n = 4 3,8 (NR; NR)
Gesamtansprechrate, % (95 %-KI)[a]				
	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
Dauer des Ansprechens, Median, Monate (95 %-KI)				
	n = 28 5,1 (3,7; NR)	n = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	n = 5 3,1 (2,8; NR)
Progressionsfreies Überleben, Median, Monate (95 %-KI)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Gesamtüberleben, Median, Monate (95 %-KI)				
Median, Monate	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; NA: nicht anwendbar
a Bestätigtes Ansprechen.
b Diese Studie wurde konzipiert, um bei Studienteilnehmern mit der BRAF-V600E-Mutation die Null-Hypothese einer OIRR ≤ 10 % (basierend auf historischen Ergebnissen) entweder zu unterstützen oder zugunsten der Alternativ-Hypothese einer OIRR ≥ 30 % abzulehnen

Tabelle 11 RFS nach Beurteilung des Prüfarztes für die Studie BRF115532 (COMBI-AD)

RFS-Parameter	Dabrafenib + Trametinib N = 438		Placebo N = 432
Zahl der Ereignisse, n (%)	166 (38 %)		248 (57 %)
Rezidiv	163 (37 %)		247 (57 %)
Rezidiv mit Fernmetastasen	103 (24 %)		133 (31 %)
Tod	3 (< 1 %)		1 (< 1 %)
Median (Monate)	NE		16,6
(95 %-KI)	(44,5; NE)		(12,7; 22,1)
Hazard Ratio[1]		0,47	
(95 %-KI)		(0,39; 0,58)	
p-Wert[2]		$1{,}53\times10^{-14}$	
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 *logrank-Test* ermittelt (Stratifizierung nach Krankheitsstadium (IIIA bzw. IIIB bzw. IIIC) und BRAF-V600-Mutationstyp (V600E bzw. V600K))
NE = nicht einschätzbar (*not estimable*)

ten 68 % der Patienten nach 9 Monaten keinen Progress. Die mediane DoR und PFS waren noch nicht abschätzbar (Tabelle 12 auf Seite 16). Die Wirksamkeit der Kombination mit Trametinib war im indirekten Vergleich mit der Dabrafenib-Monotherapie in Kohorte A überlegen.

QT-Verlängerung

QTc-Verlängerungen im ungünstigsten Fall um mehr als 60 Millisekunden (ms) wurden bei 3 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der integrierten Sicherheitspopulation). In der Phase-III-Studie MEK115306 trat bei keinem der mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten Patienten der ungünstigste Fall einer QTcB-Verlängerung auf > 500 ms auf; bei 1 % (3/209) der Patienten war die QTcB-Strecke um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert verlängert. In der Phase-III-Studie MEK116513 hatten vier mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelte Patienten (1 %) einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms. Zwei dieser Patienten hatten einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms, der gleichzeitig einen Anstieg um > 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert darstellte.

Der potenzielle Effekt von Dabrafenib auf eine QT-Verlängerung wurde in einer speziellen Mehrfachdosis-QT-Studie untersucht. Eine supratherapeutische Dosis von 300 mg Dabrafenib zweimal täglich wurde bei 32 Patienten mit Tumoren mit BRAF-V600-Mutation angewendet. Es wurde kein klinisch relevanter Effekt von Dabrafenib oder seinen Metaboliten auf das QTc-Intervall beobachtet.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dabrafenib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von 2 Stunden nach einer Gabe. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Dabrafenib beträgt 95 % (90 %-KI: 81; 110). Die Dabrafenib-Exposition (C_{max} und AUC) steigt nach Einzelgabe von 12 bis 300 mg Dosis-proportional an, der Anstieg nach wiederholter zweimal täglicher Gabe ist allerdings geringer als Dosis-proportional. Eine Abnahme der Exposition wurde nach wiederholter Gabe beobachtet, wahrscheinlich durch Induktion der eigenen Metabolisierung. Die mittlere Akkumulation anhand des AUC-Verhältnisses am Tag 18/Tag 1 betrug 0,73. Nach Gabe von 150 mg zweimal täglich betrugen die geometrischen Mittel von C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ und die Konzentration vor der nächsten Dosis (C_τ) 1478 ng/ml, 4341 ng*h/ml bzw. 26 ng/ml.

Die Gabe von Dabrafenib mit dem Essen verringerte die Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC fielen um 51 % bzw. 31 % ab) und verzögerte die Resorption von Dabrafenib-Kapseln im Vergleich zur Nüchtern-Gabe.

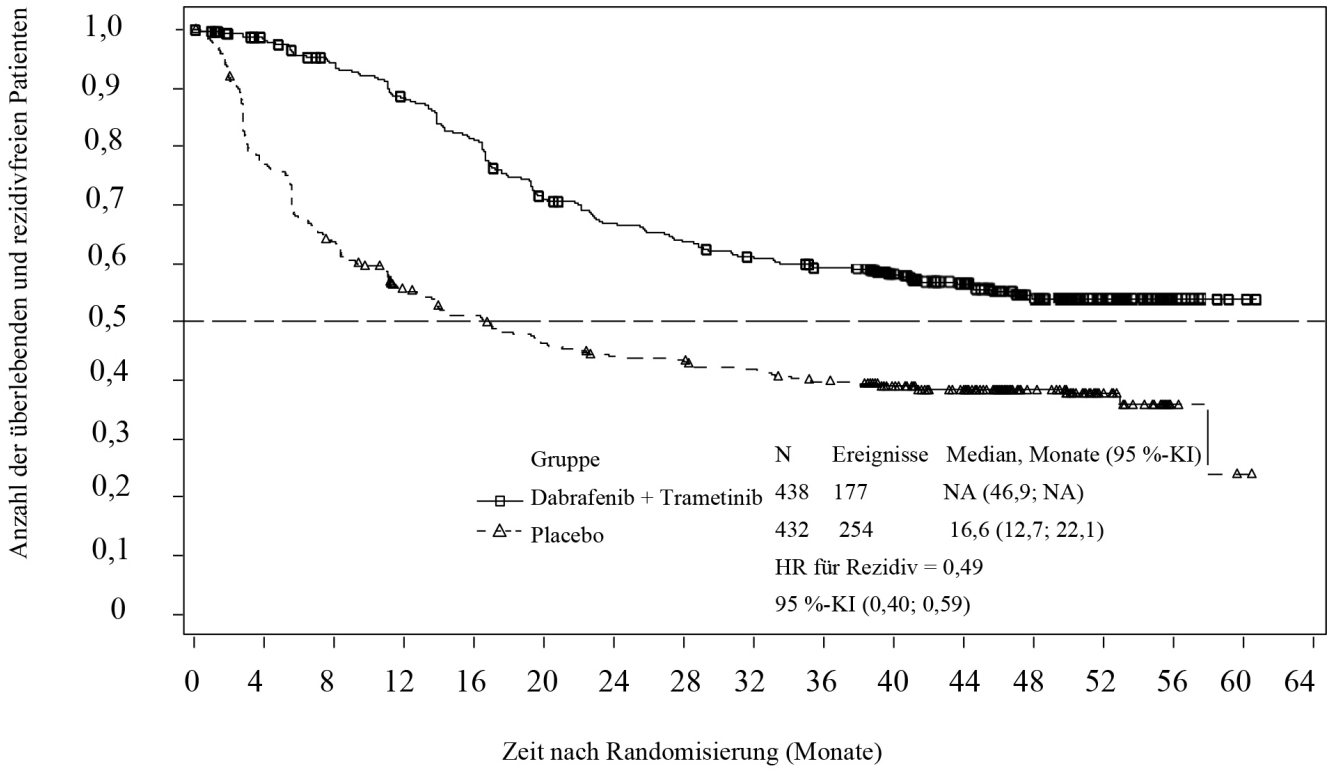
Verteilung

Dabrafenib bindet an menschliche Plasmaproteine und wird zu 99,7 % gebunden. Das Verteilungsvolumen im „*Steady State*" beträgt 46 l nach Gabe einer intravenösen Mikrodosis.

Biotransformation

Die Verstoffwechselung von Dabrafenib verläuft primär über CYP2C8 und CYP3A4 unter Bildung von Hydroxy-Dabrafenib, das weiter zum Carboxy-Dabrafenib über CYP3A4 oxidiert wird. Carboxy-Dabrafenib kann zum Desmethyl-Dabrafenib über einen nicht-enzymatischen Prozess decarboxyliert werden. Carboxy-Dabrafenib wird sowohl über die Galle als auch über den Urin ausgeschieden. Desmethyl-Dabrafenib kann auch im Darm gebildet und rückresorbiert werden. Desmethyl-Dabrafenib wird durch CYP3A4 zu oxidativen Metaboliten verstoff-

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



Patienten unter Risiko

Dabrafenib + Trametinib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Placebo	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

Tabelle 12 Zusammenfassung der Wirksamkeit in den Kohorten mit Kombinationstherapie, basierend auf Beurteilung durch den Prüfarzt und unabhängiger radiologischer Beurteilung

Endpunkt	Analyse	Kombination Erstlinienbehandlung N = 36[1]	Kombination Zweitlinienbehandlung Plus N = 57[1]
Bestätigte Gesamtansprechrate n (%) (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt Durch das IRC	22 (61,1 %) (43,5; 76,9) 22 (61,1 %) (43,5; 76,9)	38 (66,7 %) (52,9; 78,6) 36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Mediane DoR Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt Durch das IRC	NE[2] (8,3; NE) NE (6,9; NE)	9,8 (6,9; 16,0) 12,6 (5,8; NE)
Medianes PFS Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt Durch das IRC	–[3] –[3]	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Medianes OS Monate (95 %-KI)	–	24,6 (11,7; NE)[4]	18,2 (14,3; NE)

[1] Stichtag: 8. August 2016
[2] NE: Nicht auswertbar (*Not Evaluable*)
[3] Medianes PFS derzeit nicht abschätzbar
[4] Die Ereignisrate für die Berechnung des OS war 28 %, der festgelegte Medianwert ist folglich noch nicht ausgereift

wechselt. Die terminale Halbwertszeit von Hydroxy-Dabrafenib entspricht der der Muttersubstanz mit einer Halbwertszeit von 10 h, während die Carboxy- und Desmethyl-Metaboliten längere Halbwertszeiten (21 bis 22 Stunden) vorweisen. Die mittleren AUC-Verhältnisse von Metaboliten zur Muttersubstanz nach wiederholter Gabe betrugen 0,9, 11 und 0,7 für Hydroxy-, Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib. Basierend auf der Exposition, der relativen Wirkstärke und den pharmakokinetischen Eigenschaften tragen sowohl Hydroxy- als auch Desmethyl-Dabrafenib wahrscheinlich zur klinischen Aktivität von Dabrafenib bei, dagegen entfaltet Carboxy-Dabrafenib wahrscheinlich keine signifikante Aktivität.

In-vitro-Beurteilung des Potentials für Arzneimittelwechselwirkungen

Dabrafenib ist ein Substrat des humanen P-Glykoproteins (P-gp) und humanen BCRP *in vitro*. Diese Transportproteine haben jedoch nur minimalen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit und Elimination von Dabrafenib und das Risiko für klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren ist gering. Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetabolite ist eine Inhibition von P-gp *in vitro* nachgewiesen worden.

Obwohl Dabrafenib und seine Metabolite Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *in-vitro*-Inhibitoren der humanen Transporter für organische Anionen (OAT) 1 und OAT3 sind, und Dabrafenib und sein Desmethyl-Metabolit *in-vitro*-Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen an diesen Transportern auf Basis der klinischen Exposition gegenüber Dabrafenib und seinen Metaboliten gering.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer einzelnen intravenösen Mikrodosis beträgt 2,6 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer oralen Einzeldosis beträgt 8 Stunden auf Grund einer resorptionsbegrenzenden Elimination nach oraler Gabe („*Flip-Flop*"-Pharmakokinetik). Die Plasma-Clearance nach intravenöser Gabe beträgt 12 l/h.

Nach einer oralen Dosis läuft der Haupteliminationsweg von Dabrafenib über die Metabolisierung via CYP3A4 und CYP2C8. Von Dabrafenib abstammendes Material wird vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden, wobei 71 % einer oralen Dosis im

Stuhl wiedergefunden wurden; 23 % der Dosis wurde nur in Form von Metaboliten im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass leicht erhöhte Bilirubin- und/oder ASAT (GOT)-Werte (basierend auf der Klassifikation des nationalen Krebsinstituts der USA [*National Cancer Institute*, NCI]) die orale Clearance von Dabrafenib nicht signifikant beeinflussten. Ferner hatte eine leichte Leberfunktionsstörung, definiert anhand von Bilirubin und ASAT (GOT), keinen signifikanten Einfluss auf die Plasma-Konzentrationen der Dabrafenib-Metaboliten. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor. Da die hepatische Verstoffwechselung und die Sekretion über die Galle die Hauptwege der Elimination von Dabrafenib und seinen Metaboliten darstellen, sollte die Gabe von Dabrafenib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutet darauf hin, dass eine leichte Nierenfunktionsstörung keinen Einfluss auf die orale Clearance von Dabrafenib hat. Obwohl die Daten bei mäßiger Nierenfunktionsstörung begrenzt sind, so weisen sie doch auf keine klinisch relevante Auswirkung hin. Es liegen keine Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib. Ein Alter über 75 Jahre war ein signifikanter prädiktiver Faktor für Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib-Plasmakonzentrationen mit einer um 40 % höheren Exposition bei Personen im Alter von ≥ 75 Jahren im Verhältnis zu Personen im Alter von unter 75 Jahren.

Körpergewicht und Geschlecht

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde ein Einfluss des Körpergewichts und des Geschlechts auf die orale Clearance von Dabrafenib gefunden; das Körpergewicht beeinflusste auch das Verteilungsvolumen und die Verteilungsclearance nach oraler Gabe. Diese pharmakokinetischen Unterschiede werden als nicht klinisch relevant eingestuft.

Ethnische Gruppen

Die populationspharmakokinetische Auswertung zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen Patienten asiatischer und kaukasischer Abstammung. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss anderer Ethnien auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib einschätzen zu können.

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenitätsstudien wurden mit Dabrafenib nicht durchgeführt. Dabrafenib war weder mutagen noch klastogen in Testsystemen *in vitro* in Bakterien und Säugerzellkulturen und *in vivo* an einem Mikrokern-Test an Nagern.

In kombinierten Studien zur weiblichen Fertilität, zur frühen embryonalen Entwicklung und zur embryo-fötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Entwicklung wie Embryolethalität und Ventrikelseptum-Defekte sowie eine Abweichung der Form des Thymus wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach ≥ 20 mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelettentwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

Es wurden keine Studien zur männlichen Fertilität mit Dabrafenib durchgeführt. Allerdings wurde in Studien mit wiederholter Gabe eine Degeneration/Depletion des Hodens bei Ratten und Hunden (ab dem 0,2-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) gesehen. Veränderungen am Hoden waren bei Ratten und Hunden auch nach einer 4-wöchigen Erholungsperiode immer noch vorhanden (siehe Abschnitt 4.6).

Kardiovaskuläre Effekte, wie Degeneration/Nekrose der Koronararterien und/oder Hämorrhagien, Hypertrophie/Hämorrhagie der kardialen atrioventrikulären Klappen und atriale fibrovaskuläre Proliferation wurden bei Hunden (ab dem 2-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) gesehen. Bei Mäusen wurden fokale arterielle/perivaskuläre Entzündungen in verschiedenen Geweben und bei Ratten eine erhöhte Inzidenz an hepatischer arterieller Degeneration und spontane Degeneration der Kardiomyozyten mit Entzündung (spontane Kardiomyopathie) beobachtet (ab dem 0,5-Fachen bei Ratten beziehungsweise dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition bei Mäusen). Hepatische Wirkungen, einschließlich hepatozellulärer Nekrose und Entzündung, wurden bei Mäusen beobachtet (ab dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition). Eine bronchoalveoläre Entzündung der Lungen wurde bei einigen Hunden ab 20 mg/kg/Tag (ab dem ≥ 9-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) beobachtet, die mit einer flachen und/oder schwerfälligen Atmung assoziiert war.

Reversible hämatologische Effekte wurden bei Hunden und Ratten nach Gabe von Dabrafenib beobachtet. In Studien bis zu 13 Wochen wurden verringerte Retikulozyten- und Erythrozytenzahlen bei Hunden und Ratten beobachtet (ab dem ≥ 10-Fachen bzw. dem 1,4-Fachen der klinischen Exposition).

In Studien an juvenilen Ratten wurden Effekte auf das Wachstum (verkürzte Röhrenknochen), Nierentoxizitäten (tubuläre Ablagerungen, erhöhte Inzidenz von kortikalen Zysten und tubulärer Basophilie sowie reversible Anstiege der Harnstoff- und/oder Kreatinin-Konzentrationen) und Toxizitäten am Hoden (Degeneration und tubuläre Dilatation) beobachtet (ab dem ≥ 0,2-Fachen der klinischen Exposition beim Menschen (Erwachsene) auf Basis der AUC).

Dabrafenib war phototoxisch *in vitro* in einem „*Neutral-Red-Uptake*" (NRU)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten und *in vivo* bei Dosierungen ab 100 mg/kg (ab dem > 44-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der C_{max}) in einer oralen Studie zur Phototoxizität bei Nacktmäusen.

Kombination mit Trametinib

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

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Hypromellose (E464)

Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)
Schellack
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake weiße Flasche aus Hochdruck-Polyethylen (HDPE) mit einem Polypropylen-Schraubdeckel und Silicagel-Trockenmittel.

Jede Flasche enthält entweder 28 oder 120 Hartkapseln.

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

Tafinlar 50 mg Hartkapseln
EU/1/13/865/001
EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg Hartkapseln
EU/1/13/865/003
EU/1/13/865/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. August 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Mai 2018

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:
Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo - Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

NOVARTIS

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Novartis Pharma Mekinist® Filmtabletten

▼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.

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Mekinist® 0,5 mg Filmtabletten
Mekinist® 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten
Gelbe, annähernd ovale, bikonvexe Filmtabletten, ungefähr 4,8 × 8,9 mm, mit der Prägung „GS“ auf der einen Seite und „TFC“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Mekinist 2 mg Filmtabletten
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

Melanom

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

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

Adjuvante Melanom-Behandlung

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

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

Dauer der Behandlung

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

Vergessene Dosen

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

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

Dosisanpassungen

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

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

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

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 (in erster Linie

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 unerwünschten Ereignisse (adverse event, AE)

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

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.

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

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

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

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.

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 Dosismodifikationsschema für Trametinib angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 auf Seite 1) 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 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 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.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Trametinib und Dabrafenib wurden 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 in den Phase-III-Studien beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom und der Phase-II-Studie beim NSCLC aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). 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).

Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, wurde gelegentlich über akute, schwere linksventrikuläre Dysfunktion infolge einer Myokarditis berichtet. Bei Absetzen der Behandlung wurde eine vollständige Wiederherstellung beobachtet. Ärzte sollten wachsam sein bezüglich der Möglichkeit einer Myokarditis bei Patienten, die kardiale Anzeichen oder Symptome neu entwickeln oder bei denen sich diese verschlechtern.

Pyrexie

Über Pyrexie wurde in klinischen Studien mit Trametinib als Monotherapie und in Kombination mit Dabrafenib berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Häufigkeit und Schwere der Pyrexie waren unter der Kombinationstherapie erhöht (siehe auch Fachinformation von Dabrafenib, Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhalten, kann eine Pyrexie von schwerem Rigor, 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 % (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 bedür-

fen, 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

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, 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.

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 eine Barrieremethode angewendet werden, wenn Trametinib in Kombination mit Dabrafenib angewendet wird. Weitere Informationen siehe Fachinformation von Dabrafenib.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien mit Trametinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Trametinib 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 integrierten Sicherheitspopulation von 329 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, die mit Trametinib 2 mg einmal täglich behandelt wurden. 211 dieser Patienten wurden in der randomisierten offenen Phase-III-Studie MEK114267 (METRIC) mit Trametinib gegen Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 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 1076 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V-600-Mutation, Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion (adjuvante Therapie) und fortgeschrittenem NSCLC, die mit 2 mg Trametinib einmal täglich und mit 150 mg Dabrafenib zweimal täglich behandelt wurden, beurteilt. Bei 559 dieser Patienten wurde die Kombination in zwei randomisierten Phase-III-Studien, MEK115306 (COMBI-d) und MEK116513 (COMBI-v) gegen Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eingesetzt, 435 Patienten wurden zur adjuvanten Behandlung von Melanom im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion in der randomisierten Phase-III-Studie BRF115532 (COMBI-AD) mit der Kombination behandelt, und 82 Patienten wurden in der mehr-kohortigen, nicht-randomisierten Phase-II-Studie BRF113928 mit der Kombination gegen NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation behandelt (siehe Abschnitt 5.1).

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

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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6 und 7 und Tabelle 5 auf Seite 7 und 8

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, 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 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 % (8/1076) 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 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 der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten unter Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde über eine Verringerung der LVEF bei 6 % (65/1076) 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).

Tabelle 4 Nebenwirkungen, über die in der mit Trametinib-Monotherapie behandelten integrierten Sicherheitspopulation berichtet wurde (n = 329)

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
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Periorbitales Ödem
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Papillenödem
		Netzhautablösung
		Netzhautvenenverschluss
Herzerkrankungen	Häufig	Linksventrikuläre Dysfunktion
		Verringerte Auswurffraktion
		Bradykardie
	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

Fortsetzung auf Seite 7

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 24 % der Patienten in den Trametinib-Dabrafenib-Kombinationsstudien in der integrierten Sicherheitspopulation be-

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

[a] Kann mit Symptomen wie Fieber, Hautausschlag, Erhöhungen der Lebertransaminasen 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

Tabelle 5 Nebenwirkungen, über die in der mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelten integrierten Sicherheitspopulation der Studien MEK115306, MEK116513[a], BRF113928 und BRF115532 berichtet wurde (n = 1076)

Systemorganklasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Nasopharyngitis
	Häufig	Harnwegsinfekt
		Zellulitis
		Follikulitis
		Nagelbettentzündung
		Pustulärer Hautausschlag
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom[b]
		Papillom[c]
		Seborrhoische Keratose
	Gelegentlich	Neues primäres Melanom[d]
		Akrochordon (Saitenwarze)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Neutropenie
		Anämie
		Thrombozytopenie
		Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit[e]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydration
		Hyponaträmie
		Hypophosphatämie
		Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
		Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Sehstörung
		Uveitis
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Netzhautablösung
		Periorbitales Ödem
Herzerkrankungen	Häufig	Verringerte Auswurffraktion
	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	Myokarditis
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie[f]
	Häufig	Niedriger Blutdruck
		Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Atemnot
	Gelegentlich	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen[g]
		Verstopfung
		Durchfall
		Übelkeit
		Erbrechen

Fortsetzung auf Seite 8

obachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Rhabdomyolyse

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

Pankreatitis

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

Nierenversagen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Phase-III-Studie mit Trametinib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (n = 211) hatten 49 Patienten (23 %) ein Alter von ≥ 65 Jahren und 9 Patienten (4 %) ein Alter von ≥ 75 Jahren. Der Anteil an Studienteilnehmern, bei denen 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 der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten unter Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib (n = 1076) 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 Leber-

Fortsetzung Tabelle 5

Systemorganklasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen
Fortsetzung **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**	Häufig	Mundtrockenheit
		Stomatitis
	Gelegentlich	Pankreatitis
		Kolitis
	Selten	Gastrointestinale Perforation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Trockene Haut
		Juckreiz
		Hautausschlag
		Erythem[h]
	Häufig	Akneiforme Dermatitis
		Aktinische Keratose
		Nachtschweiß
		Hyperkeratose
		Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
		Hautläsion
		Hyperhidrose
		Pannikulitis
		Hautfissuren
		Photosensitivitätsreaktion
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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
		Grippeartige Erkrankung
	Häufig	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

[a] Das Sicherheitsprofil der Studie MEK116513 ist grundsätzlich – mit folgenden Ausnahmen – dem der Studie MEK115306 ähnlich: 1) Die folgenden Nebenwirkungen haben eine höhere Häufigkeitskategorie als in der Studie MEK115306: Muskelkrämpfe (Sehr häufig); Nierenversagen und Lymphödem (Häufig); akutes Nierenversagen (Gelegentlich); 2) Die folgenden Nebenwirkungen traten in der Studie MEK116513, nicht aber in der Studie MEK115306 auf: Herzversagen, linksventrikuläre Dysfunktion, interstitielle Lungenkrankheit (Gelegentlich). 3) Die folgende Nebenwirkung trat in den Studien MEK116513 und BRF115532, nicht aber in den Studien MEK115306 und BRF113928 auf: Rhabdomyolyse (Gelegentlich)

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

[c] Papillom, Papillom der Haut

[d] Malignes Melanom, metastasiertes malignes Melanom und sich oberflächlich ausbreitendes Melanom des Stadiums III

[e] einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit

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

[g] Oberbauch- und Unterleibsschmerzen

[h] Erythem, generalisiertes Erythem

[i] Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit

funktionsstörungen 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 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-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 *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.

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 auf Seite 10). 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 %).

Eine aktualisierte OS-Analyse (15. Februar 2016) zeigte eine Verlängerung des OS für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Dabrafenib-Monotherapie. Die geschätzten Überlebensraten nach 3 Jahren lagen für den Kombinationsarm höher als für die Dabrafenib-Monotherapie (44 % bzw. 32 %). Das mediane OS war im Kombinationsarm ungefähr 8 Monate länger als das mediane OS unter Dabrafenib-Monotherapie (26,7 Monate bzw. 18,7 Monate). Diese Daten belegten auch ein geringeres Todesfallrisiko (HR = 0,75; 95 %-KI: 0,58; 0,96), was mit der primären OS-Analyse konsistent war.

Statistisch signifikante Verbesserungen wurden für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt Gesamt-Ansprechrate (ORR, *overall response rate*) beobachtet. Ebenso wurde eine längere Dauer des Ansprechens (DoR, *duration of response*) beobachtet (Tabelle 6 auf Seite 10).

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

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

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 auf Seite 11). Das geschätzte OS nach einem Jahr betrug für die Kombinationstherapie 72 % und für Vemurafenib 65 %.

Eine aktualisierte OS-Analyse (15. Juli 2016) zeigte eine Verlängerung des OS für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie. Die geschätzten Überlebensraten nach 3 Jahren betrugen 45 % für die Kombinationstherapie und 31 % unter Vemurafenib. Das mediane OS war im Kombinationsarm ungefähr 8 Monate länger als das mediane OS unter Vemurafenib-Monotherapie (26,1 Monate bzw. 17,8 Monate). Diese Daten belegten auch ein geringeres Todesfallrisiko (HR = 0,68; 95 %-KI: 0,56; 0,83), was mit der primären OS-Analyse konsistent war.

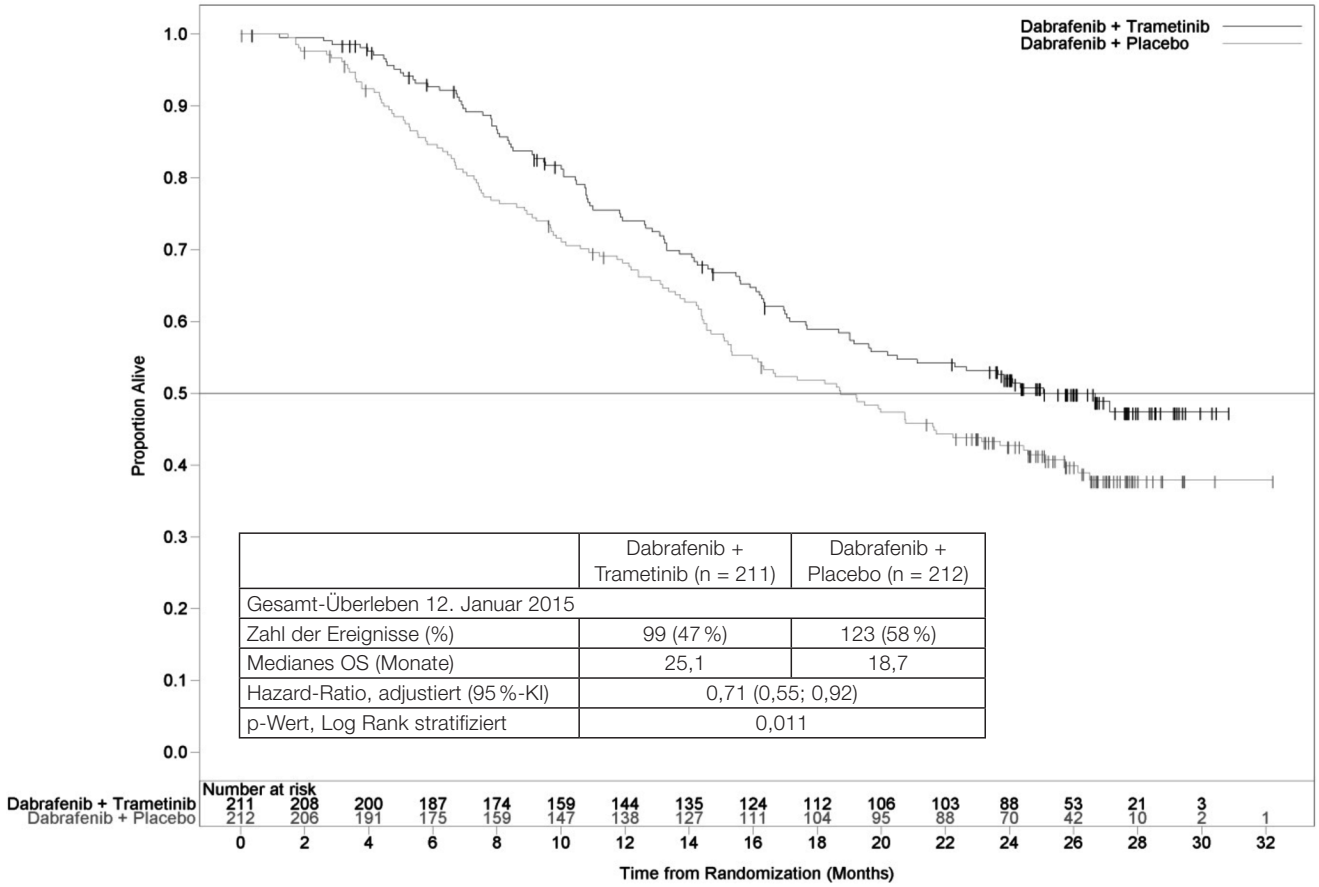
Statistisch signifikante Verbesserungen wurden für die sekundären Endpunkte PFS und ORR beobachtet. Ebenso wurde eine längere DoR beobachtet (Tabelle 7 auf Seite 11).

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 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

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 (95 %-KI)	0,71 (0,55; 0,92)	
p-Wert, Log Rank stratifiziert	0,011	

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 (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)

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

wurden im Teil C dieser Studie bei den 45 Patienten, die aus dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm in den Kombinationsarm mit 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich gewechselt waren, gesehen. Bei diesen Patienten wurde eine bestätigte Ansprechrate von 13 % (95 %-KI: 5,0; 27,0) mit einem medianen PFS von 3,6 Monaten (95 %-KI: 2; 4) beobachtet.

- *Monotherapie mit Trametinib*

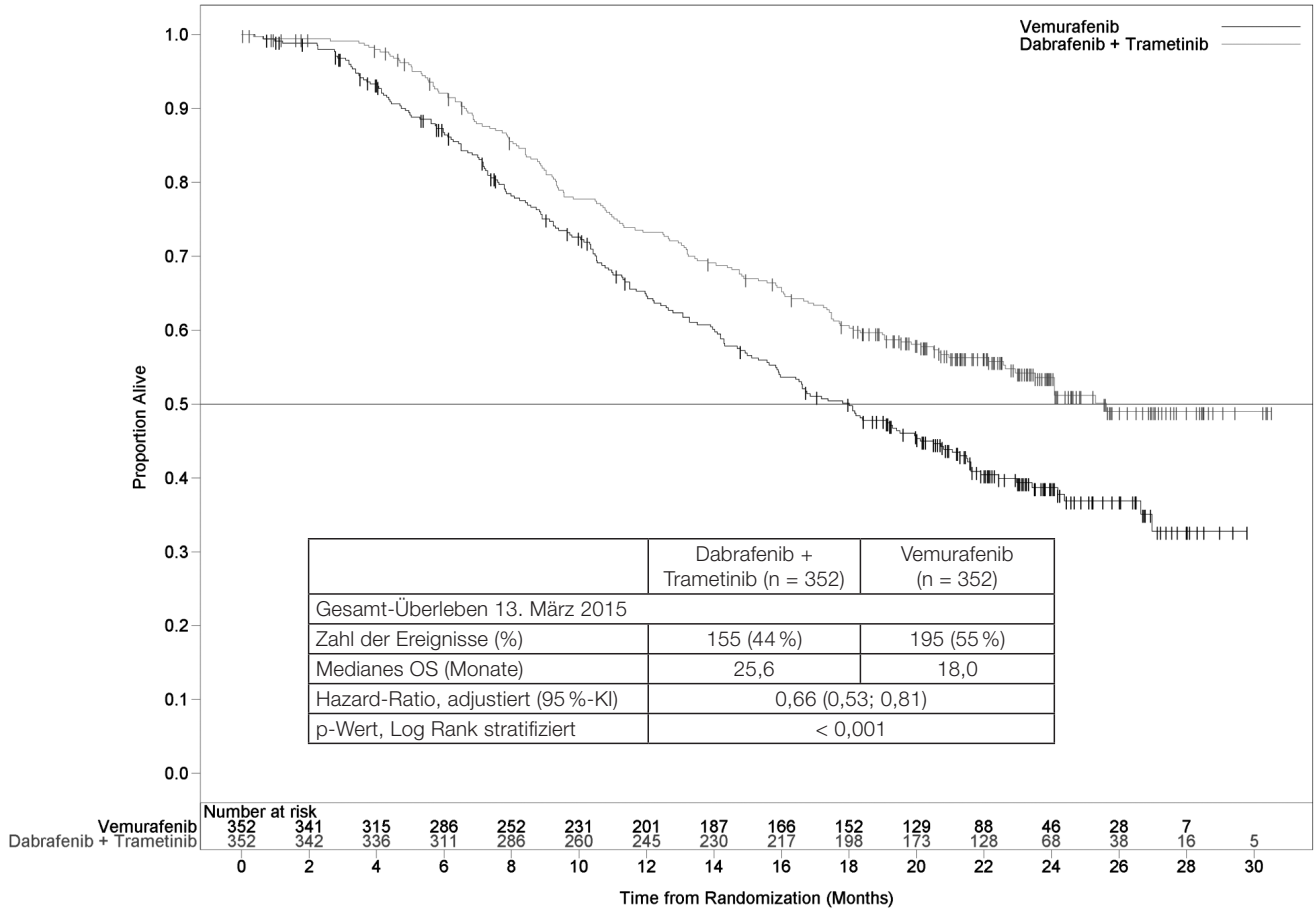
Nicht vorbehandelte Patienten

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 (1000 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 Vor-

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 (95 %-KI)	0,66 (0,53; 0,81)	
p-Wert, Log Rank stratifiziert	< 0,001	

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)

geschichte (n = 273), die die primäre Wirksamkeitspopulation darstellen. Sekundäre Endpunkte waren PFS in der ITT-Population sowie OS, ORR und DoR in der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population. Die Patienten im Chemotherapie-Arm durften nach unabhängiger Bestätigung einer Progression in den Trametinib-Arm wechseln. Von den Patienten mit bestätigter Progression der Erkrankung im Chemotherapie-Arm wechselten insgesamt 51 (47 %) auf Trametinib.

In der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population waren die Ausgangsmerkmale in den Behandlungsarmen ausgewogen. In der ITT-Population waren 54 % der Patienten männlichen Geschlechts und alle waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (22 % waren ≥ 65 Jahre); der Allgemeinzustand aller Patienten nach ECOG lag bei 0 oder 1, und 3 % der Patienten hatten Hirnmetastasen in der 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 auf Seite 12 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zum OS nach Einschätzung der Prüfärzte (Post-hoc-Analyse vom 20. Mai 2013) sind in Abbildung 3 auf Seite 12 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 9 Seite 12.

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

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

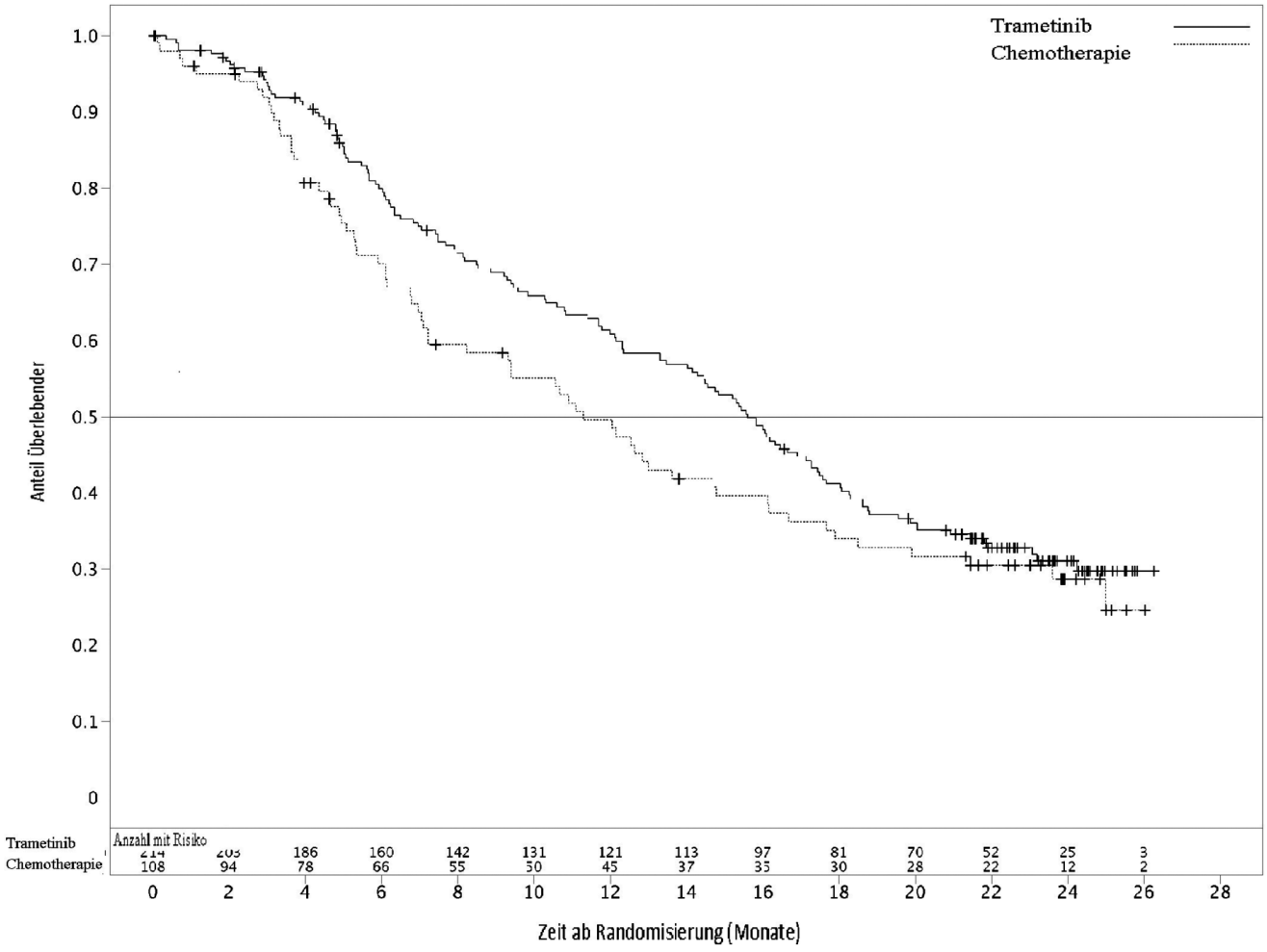


Tabelle 8 Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüfärzte (ITT-Population)

Endpunkt	**Trametinib**	**Chemotherapie[a]**
Progressionsfreies Überleben	**(n = 214)**	**(n = 108)**
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 = *Intent to Treat*; PFS = Progressionsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall.
[a] Chemotherapie beinhaltete Patienten auf 1000 mg/m² Dacarbazin (DTIC) alle 3 Wochen oder 175 mg/m² Paclitaxel alle 3 Wochen.

Tabelle 9 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

und einer BRAF-V600E-, V600K- oder V600D-Mutation zu prüfen, erfolgte die Rekrutierung in zwei getrennten Kohorten: Kohorte A: Patienten mit vorausgegangener Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor entweder mit oder ohne weiterer vorausgegangener Therapie, Kohorte B: Patienten mit mindestens 1 vorausgegangenen Chemotherapie oder Immuntherapie, ohne vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor.

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

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium III

BRF115532 (COMBI-AD)

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

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 12 Monaten entweder die Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich) oder zwei Placebos. Voraussetzung für den Studien-

einschluss 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 Tumorgröße 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 waren kaukasischer Abstammung (99 %) und männlich (55 %), mit einem medianen Alter von 51 Jahren (18 % waren ≥ 65 Jahre). Die Studie schloss Patienten aller Unterstadien der Erkrankung des Stadiums III vor Resektion ein; bei 18 % dieser Patienten war die Lymphknotenbeteiligung nur mikroskopisch identifizierbar, und sie hatten keine primäre Tumorulzeration. Die Mehrheit der Patienten wies eine BRAF-V600E-Mutation (91 %) auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit (Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt oder Tod) betrug 2,83 Jahre im Kombinations-Arm mit Dabrafenib und Trametinib und 2,75 Jahre im Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Primäranalyse bezüglich RFS werden in Tabelle 10 dargestellt. Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts RFS, 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); $p = 1{,}53\times10^{-14}$). Der beobachtete Vorteil bezüglich des RFS wurde konsistent über alle Subgruppen der Patienten hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht und ethnischer Gruppe, bewiesen. Die Ergebnisse waren auch über die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium und BRAF-V600-Mutationstyp hinweg konsistent.

Tabelle 10 RFS nach Beurteilung des Prüfarztes für die Studie BRF115532 (COMBI-AD)

	Dabrafenib + Trametinib	Placebo
RFS-Parameter	**N = 438**	**N = 432**
Zahl der Ereignisse, n (%) Rezidiv Rezidiv mit Fernmetastasen Tod	166 (38 %) 163 (37 %) 103 (24 %) 3 (< 1 %)	248 (57 %) 247 (57 %) 133 (31 %) 1 (< 1 %)
Median (Monate) (95 %-KI)	NE (44,5; NE)	16,6 (12,7; 22,1)
Hazard Ratio[1] (95 %-KI) p-Wert[2]	0,47 (0,39; 0,58) $1{,}53\times10^{-14}$	
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 *logrank-Test* ermittelt (Stratifizierung nach Krankheitsstadium (IIIA bzw. IIIB bzw. IIIC) und BRAF-V600-Mutationstyp (V600E bzw. V600K))
NE = nicht einschätzbar (*not estimable*)

Basierend auf aktualisierten Daten mit zusätzlichen 10 Monaten Nachbeobachtung im Vergleich zur Primäranalyse (minimale Nachbeobachtungszeit 40 Monate) wurde der RFS-Vorteil mit einer geschätzten HR von 0,49 [95 %-KI: (0,40; 0,59)] beibehalten (Abbildung 4 auf Seite 14).

Basierend auf 153 Ereignissen (60 [14 %] im Kombinationstherapie-Arm und 93 [22 %] im Placebo-Arm), was einem Informationsanteil von 26 % der insgesamt anvisierten 597 OS-Ereignisse entspricht, betrug die geschätzte Hazard Ratio für das OS 0,57 (95 %-KI: 0,42; 0,79; p = 0,0006). Diese Ergebnisse erreichten nicht die vorab festgelegte Grenze, um statistische Signifikanz für diese erste Interimsanalyse bezüglich des OS zu beanspruchen (HR = 0,50; p = 0,000019). Die Schätzwerte zum Überleben nach ein und zwei Jahren nach Randomisierung betrugen 97 % und 91 % im Kombinationstherapie-Arm beziehungsweise 94 % und 83 % im Placebo-Arm.

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Studie BRF113928

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde in einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit 3 Kohorten untersucht, bei der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Gesamt-Ansprechrate (ORR) unter Berücksichtigung der „*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*" (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.

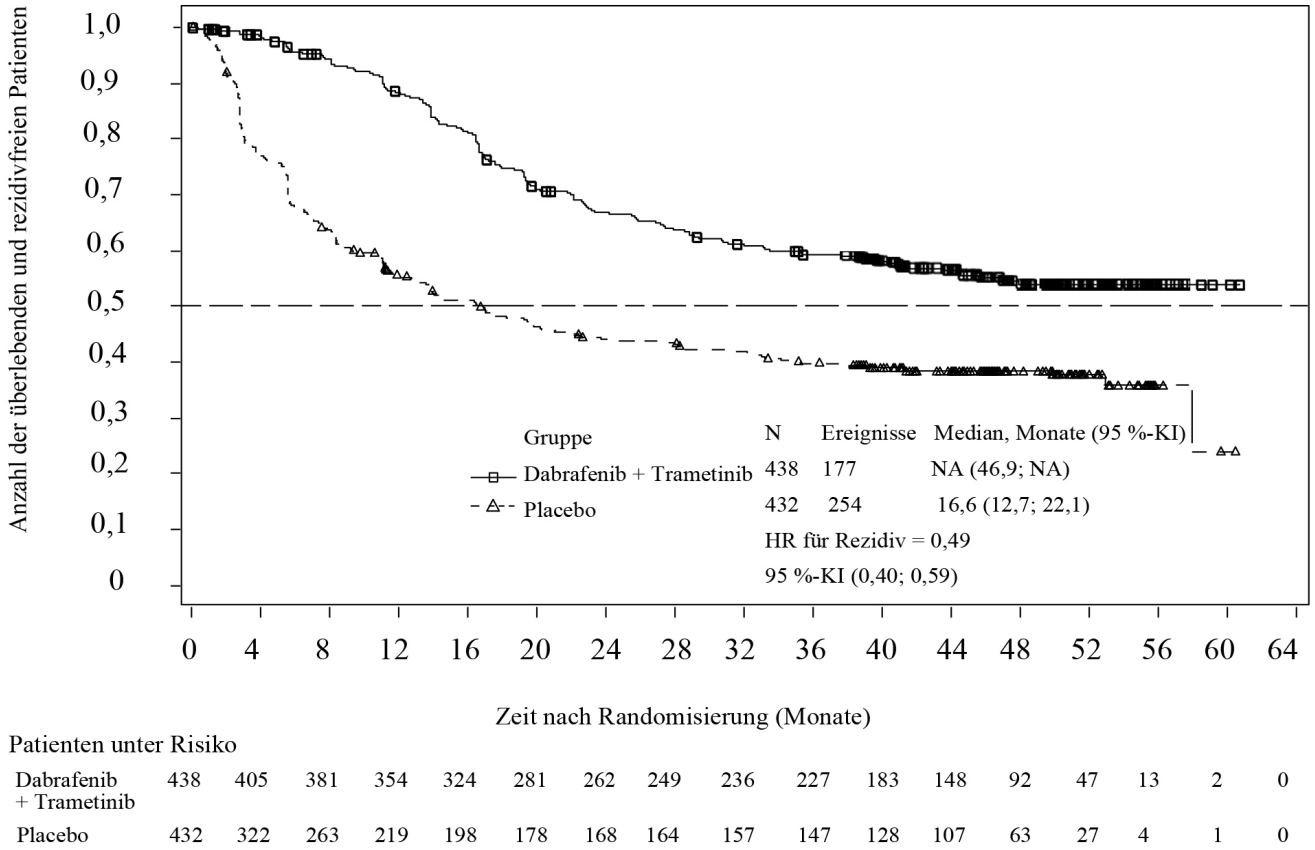
Die Kohorten wurden sequentiell rekrutiert:

- 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 die Studienmedikation 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-plattenepitheliale Histologie. In der vorbehandelten Population hatten 38 Patienten (67 %) eine systemische Therapielinie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.

Der primäre Endpunkt, die durch die Prüfärzte bewertete ORR, betrug 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

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



Patienten unter Risiko

Dabrafenib + Trametinib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Placebo	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

Population mit NSCLC kleiner oder gleich 30 % beträgt, erreicht. Die Ergebnisse der ORR nach Bewertung des IRC waren konsistent mit der Einschätzung der Prüfärzte. Das Ansprechen war dauerhaft mit einer medianen DoR von 9,8 Monaten (95 %-KI, 6,9; 16,0) in der vorbehandelten Population nach Beurteilung der Prüfärzte. In der Erstlinien-Population hatten 68 % der Patienten nach 9 Monaten keinen Progress. Die mediane DoR und PFS waren noch nicht abschätzbar (Tabelle 11).

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).

Tabelle 11 Zusammenfassung der Wirksamkeit in den Kohorten mit Kombinationstherapie, basierend auf Beurteilung durch den Prüfarzt und unabhängiger radiologischer Beurteilung

Endpunkt	Analyse	Kombination Erstlinienbehandlung N = 36[1]	Kombination Zweitlinienbehandlung Plus N = 57[1]
Bestätigte Gesamt-Ansprechrate n (%) (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt Durch das IRC	22 (61,1 %) (43,5; 76,9) 22 (61,1 %) (43,5; 76,9)	38 (66,7 %) (52,9; 78,6) 36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Mediane DoR Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt Durch das IRC	NE[2] (8,3; NE) NE (6,9; NE)	9,8 (6,9; 16,0) 12,6 (5,8; NE)
Medianes PFS Monate (95 %-KI)	Durch den Prüfarzt Durch das IRC	–[3] –[3]	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Medianes OS Monate (95 %-KI)	–	24,6 (11,7; NE)[4]	18,2 (14,3; NE)

[1] Stichtag: 8. August 2016
[2] NE: Nicht auswertbar (*Not Evaluable*)
[3] Medianes PFS derzeit nicht abschätzbar
[4] Die Ereignisrate für die Berechnung des OS war 28 %, der festgelegte Medianwert ist folglich noch nicht ausgereift

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 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 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 1200 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 Einzelgabe. 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 (≤ 19 %). 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 Kaukasier beschränkt ist.

Kinder und Jugendliche

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

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 Arzneimittelmetabolisierende 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).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

In Studien mit wiederholter Gabe wurden nach Exposition mit Trametinib Effekte vorwiegend an der Haut, im Magen-Darm-Trakt, im hämatologischen System, an Knochen und in der Leber gefunden. Die meisten dieser Befunde waren nach einem Arzneimittel-freien Erholungszeitraum reversibel. Bei Ratten wurden hepatozelluläre Nekrosen und Transaminasenanstiege nach 8 Wochen bei ≥ 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 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 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

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 H_2O (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: 2 Jahre
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
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

30. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:
Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

NOVARTIS

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt