

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Mekinist 0,5 mg Filmtablette

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trametinib beträgt 2 mg einmal täglich (QD).

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.

Dauer der Behandlung

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

Dosisanpassungen

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

Tabelle 1: Dosisreduktionen

Dosisstufe	Trametinib-Dosis
Anfangsdosis	2 mg QD
Erste Reduktion	1,5 mg QD
Zweite Reduktion	1 mg QD
Eine Dosis-Reduktion von Trametinib auf weniger als 1 mg QD wird nicht empfohlen.	

Tabelle 2: Dosisanpassungsschema

Grad (CTC-AE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Trametinib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.

* Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0"

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

Ausführliche Angaben zur Dosisanpassung bei ausgewählten Nebenwirkungen

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (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 Auswurfraction unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die LVEF sich wieder normalisiert hat, kann die Behandlung mit Trametinib unter sorgfältiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, die Dosis sollte jedoch um eine Stufe reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen für Trametinib bei RPED

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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.

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 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 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 bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Dosis von Trametinib jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen.

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 2 Stunden nach einer Mahlzeit.

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

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

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.

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.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 bis 4 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).

Bluthochdruck

Über Blutdruckerhöhungen wurde in Zusammenhang mit der Behandlung mit Trametinib 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 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).

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 4.8).

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse (definiert als symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ) sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib aufgetreten. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit Hirnmetastasen oder niedrigen Thrombozytenwerten (< 100.000) nicht ermittelt, da Patienten mit diesen Zuständen in den klinischen Studien ausgeschlossen worden waren. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Rhabdomyolyse

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

Sehstörungen

Mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschließlich Netzhautvenenverschluss (RVO [*retinal vein occlusion*]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [*retinal pigment epithelial detachment*]) sind unter Trametinib beobachtet worden. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Trametinib wird bei Patienten mit einem Netzhautvenenverschluss (RVO) in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

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

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten,

wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das Dosismodifikationsschema in der Tabelle 3 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, bei denen RVO diagnostiziert wurde, muss die Behandlung mit Trametinib dauerhaft abgesetzt werden.

Hautausschlag

In klinischen Studien mit Trametinib ist Hautausschlag bei etwa 60 % der Patienten beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Hepatische Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse an der Leber sind in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden. Es wird empfohlen, bei Patienten, die mit Trametinib behandelt werden, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle 4 Wochen zu kontrollieren. Danach kann die Kontrolle der Leberfunktion weitergeführt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Trametinib

Da Trametinib vorwiegend durch Deacetylierung mittels hydrolytischer Enzyme 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.

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.

Einfluss von Nahrung auf Trametinib

Die Patienten sollten Trametinib 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.

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. 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.

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

Trametinib hat einen unwesentlichen 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 basiert auf der kombinierten Sicherheitspopulation von 329 Patienten mit metastasiertem Melanom, die mit Trametinib 2 mg QD behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden 211 Patienten mit Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation in einer randomisierten offenen Phase-III-Studie mit Trametinib behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) unter Trametinib beinhalteten Hautausschlag, Durchfall, Fatigue, peripheres Ödem, Übelkeit und akneiforme Dermatitis.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet.

Zur Einteilung der Häufigkeiten wurde folgende Konvention zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Kategorien wurden auf Basis der absoluten Häufigkeiten in den klinischen Studien zugeordnet.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Dehydratation
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Periorbitales Ödem
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Papillenödem
		Netzhautablösung
Netzhautvenenverschluss		
Herzerkrankungen	Häufig	Linksventrikuläre Dysfunktion
		Verringerte Auswurffraktion
	Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie ^b
	Häufig	Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
		Atemnot
	Häufig	Pneumonitis
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall
		Übelkeit
		Erbrechen
		Verstopfung
		Bauchschmerzen
	Mundtrockenheit	
Häufig	Stomatitis	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
		Akneiforme Dermatitis
		Trockene Haut
		Juckreiz
		Haarausfall
	Häufig	Erythem
		Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
		Hautfissuren
		Aufgesprungene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Gesichtsödem
		Schleimhautentzündung
		Asthenie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Folikulitis
		Nagelbettentzündung
		Zellulitis
		Pustulärer Hautausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Kreatinin-Phosphokinase im Blut

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

^b Ereignisse beinhalten: Nasenbluten, Blut im Stuhl, Zahnfleischblutung, Hämaturie und Rektum-, Hämorrhoiden-, Magen-, Vaginal-, Bindehaut- und postoperative Blutungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde berichtet. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 und 4 Monate. Trametinib sollte bei Patienten mit Zuständen, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang 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 Blutdruckkontrolle mittels Standardtherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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

Sehstörungen

Mit Sehstörungen, einschließlich RPED (*retinal pigment epithelial detachment*) und RVO (*retinal vein occlusion*) 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

In klinischen Studien mit Trametinib ist Hautausschlag bei etwa 60 % der Patienten beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse (definiert als symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ) sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib aufgetreten. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Rhabdomyolyse

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

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden. Von den hepatischen unerwünschten Ereignissen waren ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Erhöhungen die häufigsten Ereignisse, und die Mehrzahl davon war entweder vom Grad 1 oder 2. Unter Trametinib 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 eine Behandlung mit Trametinib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang alle vier Wochen zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Trametinib wurde ein Fall einer versehentlichen Überdosierung berichtet; eine Einzeldosis von 4 mg. Es wurde über keine Nebenwirkungen als Folge dieser Trametinib-Überdosierung 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.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Nicht mit BRAF-Inhibitoren vorbehandelte Patienten

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

Nicht vorbehandelte oder mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten (N = 322) in der metastasierten Situation [*Intent-to-Treat*-Population (ITT)] erhielten 2:1 randomisiert entweder 2 mg Trametinib QD oder Chemotherapie (1000 mg/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 des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (N = 273), die die primäre Wirksamkeitspopulation darstellen. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben in der ITT-Population sowie das Gesamt-Überleben (OS), die Gesamt-Ansprechraten (ORR) und Dauer des Ansprechens in der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population. Die Patienten im Chemotherapie-Arm durften nach unabhängiger Bestätigung einer Progression in den Trametinib-Arm wechseln. Von den Patienten mit bestätigter Progression der Erkrankung im Chemotherapie-Arm wechselten insgesamt 51 (47 %) auf Trametinib.

In der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population waren die Ausgangsmerkmale in den Behandlungsarmen ausgewogen. In der ITT-Population waren 54 % der Patienten männlichen Geschlechts und alle waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (22 % waren \geq 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 5 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben nach Einschätzung der Prüfarzte (Post-hoc-Analyse vom 20. Mai 2013) sind in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüferärzte (ITT-Population)

Endpunkt	Trametinib	Chemotherapie ^a
Progressionsfreies Überleben	(N = 214)	(N = 108)
Medianes PFS (Monate) (KI 95 %)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Hazard-Ratio (KI 95 %) <i>p</i> -Wert	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Gesamt-Ansprechrare (%)	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.

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

Eine zusätzliche Analyse zum Gesamt-Überleben wurde auf Basis des Datenschnitts zum 20. Mai 2013 durchgeführt, siehe Tabelle 6.

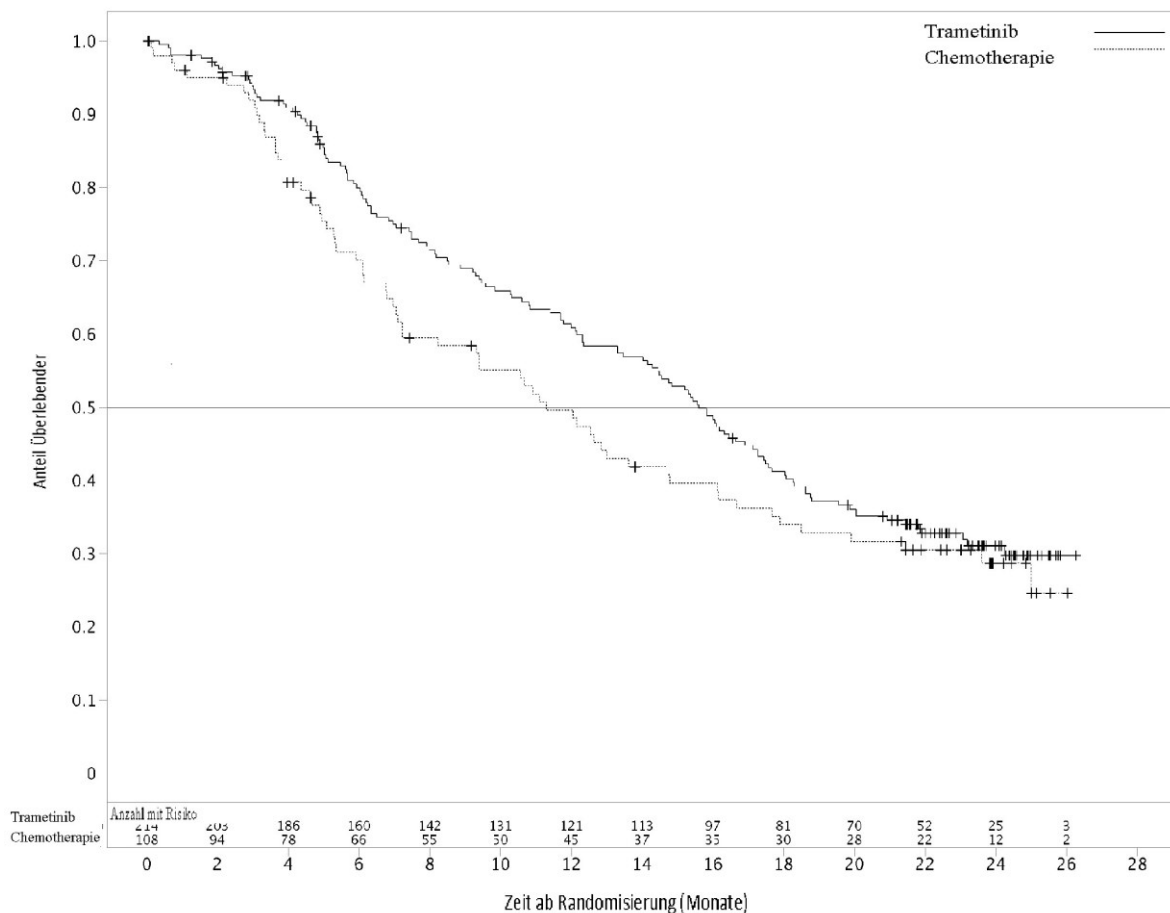
Zum Oktober 2011 waren 47 % der Studienteilnehmer aus dem Chemotherapie-Arm auf Trametinib gewechselt, zum Mai 2013 65 % der Studienteilnehmer.

Tabelle 6: Überlebensdaten aus den primären und Post-hoc-Analysen

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

NR = nicht erreicht

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben (OS – Ad-hoc-Analyse 20. Mai 2013)



Vorbehandlung mit BRAF-Inhibitoren

In einer einarmigen Phase-II-Studie (MEK113583), die dazu entwickelt wurde, die objektive Ansprechrates, Sicherheit und Pharmakokinetik nach Gabe von Trametinib in einer Dosis von 2 mg QD bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trametinib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen maximaler Konzentrationen von 1,5 Stunden nach Einnahme. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis von 2 mg in Form einer Tablette beträgt 72 % im Vergleich zu einer intravenösen (i.v.) Mikrodosis. Der Anstieg der

Exposition (C_{\max} und AUC) nach wiederholter Gabe war proportional zur Dosis. Nach Gabe von 2 mg täglich betragen im geometrischen Mittel C_{\max} , $AUC_{(0-\tau)}$ und die Konzentration vor der nächsten Dosis im „Steady-State“ 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml beziehungsweise 12,1 ng/ml, bei einem niedrigen Maximal-:Minimalkonzentrations (Peak:Trough)-Verhältnis (1,8). Die interindividuelle Variabilität im „Steady-State“ war niedrig (< 28 %).

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

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

Verteilung

Die Bindung von Trametinib an humane Plasmaproteine beträgt 97,4 %. Trametinib besitzt ein Verteilungsvolumen von ungefähr 1200 l, bestimmt nach intravenöser Gabe einer 5 µg Mikrodosis.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass Trametinib vorwiegend über Deacetylierung allein oder mit Mono-Oxygenierung oder in Kombination mit Glucuronidierung metabolisiert wird. Eine Oxidation über CYP3A4 wird als untergeordneter Stoffwechselweg eingeschätzt. Die Deacetylierung wird durch hydrolytische Enzyme wie Carboxylesterasen oder Amidasen vermittelt. Das(die) an der Verstoffwechslung von Trametinib beteiligte(n) Enzym(e) ist(sind) bisher jedoch nicht bekannt.

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

Elimination

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

Die Gesamt-Wiederfindungsrate ist nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Trametinib als Lösung über einen Sammelzeitraum von 10 Tagen wegen der langen Eliminationshalbwertszeit niedrig (< 50 %). Die Ausscheidung über den Stuhl stellt den Haupt-Eliminationsweg nach oraler Gabe einer [^{14}C]-Trametinib-Dosis dar, die für > 80 % der wiedergefundenen ausgeschiedenen Radioaktivität steht, während auf die Ausscheidung in den Urin < 19 % entfallen. Weniger als 0,1 % der ausgeschiedenen Dosis wurde als Muttersubstanz im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

Angesichts der geringen renalen Exkretion von Trametinib ist es unwahrscheinlich, dass Nierenfunktionsstörungen einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trametinib haben. Die Pharmakokinetik von Trametinib wurde bei 223 in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 35 Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mittels einer populationskinetischen Analyse untersucht. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen hatten keinen

Einfluss auf die Trametinib-Exposition (< 6 % in jeder Gruppe). Es liegen keine Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

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

Ethnische Gruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht / Gewicht

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen von Trametinib auf Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transportsysteme: *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten legen nahe, dass eine Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Trametinib unwahrscheinlich ist. Auf Basis von *In-vitro*-Studien ist Trametinib kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 und CYP3A4. Es wurde gefunden, dass Trametinib *in vitro* ein Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19, ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor der Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3, P-gp und BCRP ist. Auf Basis der klinisch geringen systemischen Exposition von Trametinib (0,04 μM) im Verhältnis zu den für eine Inhibition oder Induktion erforderlichen Werten (> 0,34 μM) wird Trametinib jedoch nicht als ein Inhibitor dieser Enzyme/Transportsysteme *in vivo* eingestuft, obwohl eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten im Darm stattfinden kann.

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 Efflux-Transportsystemen P-gp oder BCRP. Trametinib wird über hydrolytische Enzyme deacetyliert, die im Allgemeinen nicht mit einem Interaktionsrisiko assoziiert sind.

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. In Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit einer Dauer bis zu 13 Wochen wurden jedoch keine behandlungsbedingten Effekte auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

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

Körpergewichte, vermehrte Abgänge, eine erhöhte Häufigkeit unvollständiger Verknöcherungen und Skelettmissbildungen nach subklinischer Exposition auf Basis der AUC gesehen.

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

Bei Mäusen wurden eine erniedrigte Herzfrequenz, ein verringertes Herzgewicht und eine verminderte linksventrikuläre Funktion ohne kardiale Histopathologie nach 3 Wochen bei $\geq 0,25$ mg Trametinib/kg/Tag über bis zu 3 Wochen (dem ungefähr 3-Fachen der Humanexposition auf Basis der AUC) beobachtet. Bei 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.

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 $2,92 \mu\text{g/ml}$, entsprechend dem ≥ 130 -Fachen der klinischen Exposition auf Basis der C_{max}), was auf ein nur geringes Phototoxizitätsrisiko für Patienten, die Trametinib einnehmen, hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Tabletten-Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 18 Monate
Flasche nach Öffnung: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche fest verschlossen halten.

Nach Öffnung kann die Flasche 30 Tage bei nicht über 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: Eine Flasche enthält entweder 7 oder 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/01

EU/1/14/931/02

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ 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 DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 1,0 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Mekinist 1 mg Filmtabletten

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten, ungefähr 7,0 mm, mit der Prägung „GS“ auf der einen Seite und „LHE“ auf der gegenüberliegenden Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trametinib beträgt 2 mg einmal täglich (QD).

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.

Dauer der Behandlung

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

Dosisanpassungen

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

Tabelle 1: Dosisreduktionen

Dosisstufe	Trametinib-Dosis
Anfangsdosis	2 mg QD
Erste Reduktion	1,5 mg QD
Zweite Reduktion	1 mg QD
Eine Dosis-Reduktion von Trametinib auf weniger als 1 mg QD wird nicht empfohlen.	

Tabelle 2: Dosisanpassungsschema

Grad (CTC-AE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Trametinib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.

* Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0"

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

Ausführliche Angaben zur Dosisanpassung bei ausgewählten Nebenwirkungen

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (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 Auswurfraction unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die LVEF sich wieder normalisiert hat, kann die Behandlung mit Trametinib unter sorgfältiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, die Dosis sollte jedoch um eine Stufe reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen für Trametinib bei RPED

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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.

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 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 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 bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Dosis von Trametinib jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen.

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 2 Stunden nach einer Mahlzeit.

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

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

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.

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.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 bis 4 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).

Bluthochdruck

Über Blutdruckerhöhungen wurde in Zusammenhang mit der Behandlung mit Trametinib 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 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 (Streuung 60 bis 172 Tage).

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 4.8).

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse (definiert als symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ) sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib aufgetreten. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit Hirnmetastasen oder niedrigen Thrombozytenwerten (< 100.000) nicht ermittelt, da Patienten mit diesen Zuständen in den klinischen Studien ausgeschlossen worden waren. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Rhabdomyolyse

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

Sehstörungen

Mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschließlich Netzhautvenenverschluss (RVO [*retinal vein occlusion*]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [*retinal pigment epithelial detachment*]) sind unter Trametinib beobachtet worden. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Trametinib wird bei Patienten mit einem Netzhautvenenverschluss (RVO) in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

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

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten,

wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das Dosismodifikationsschema in der Tabelle 3 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, bei denen RVO diagnostiziert wurde, muss die Behandlung mit Trametinib dauerhaft abgesetzt werden.

Hautausschlag

In klinischen Studien mit Trametinib ist Hautausschlag bei etwa 60 % der Patienten beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Hepatische Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse an der Leber sind in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden. Es wird empfohlen, bei Patienten, die mit Trametinib behandelt werden, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle 4 Wochen zu kontrollieren. Danach kann die Kontrolle der Leberfunktion weitergeführt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Trametinib

Da Trametinib vorwiegend durch Deacetylierung mittels hydrolytischer Enzyme 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.

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.

Einfluss von Nahrung auf Trametinib

Die Patienten sollten Trametinib 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.

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. 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.

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

Trametinib hat einen unwesentlichen 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 basiert auf der kombinierten Sicherheitspopulation von 329 Patienten mit metastasiertem Melanom, die mit Trametinib 2 mg QD behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden 211 Patienten mit Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation in einer randomisierten offenen Phase-III-Studie mit Trametinib behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) unter Trametinib beinhalteten Hautausschlag, Durchfall, Fatigue, peripheres Ödem, Übelkeit und akneiforme Dermatitis.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet.

Zur Einteilung der Häufigkeiten wurde folgende Konvention zugrunde gelegt:

Sehr häufig $\geq 1/10$

Häufig $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

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

Die Kategorien wurden auf Basis der absoluten Häufigkeiten in den klinischen Studien zugeordnet.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Dehydratation
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Periorbitales Ödem
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Papillenödem
		Netzhautablösung
Netzhautvenenverschluss		
Herzerkrankungen	Häufig	Linksventrikuläre Dysfunktion
		Verringerte Auswurffraktion
	Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie ^b
	Häufig	Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
		Atemnot
	Häufig	Pneumonitis
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall
		Übelkeit
		Erbrechen
		Verstopfung
		Bauchschmerzen
	Mundtrockenheit	
Häufig	Stomatitis	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
		Akneiforme Dermatitis
		Trockene Haut
		Juckreiz
		Haarausfall
	Häufig	Erythem
		Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
		Hautfissuren
		Aufgesprungene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Gesichtsödem
		Schleimhautentzündung
		Asthenie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Folikulitis
		Nagelbettentzündung
		Zellulitis
		Pustulärer Hautausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Kreatinin-Phosphokinase im Blut

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

^b Ereignisse beinhalten: Nasenbluten, Blut im Stuhl, Zahnfleischblutung, Hämaturie und Rektum-, Hämorrhoiden-, Magen-, Vaginal-, Bindehaut- und postoperative Blutungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde berichtet. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 und 4 Monate. Trametinib sollte bei Patienten mit Zuständen, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang 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 Blutdruckkontrolle mittels Standardtherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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

Sehstörungen

Mit Sehstörungen, einschließlich RPED (*retinal pigment epithelial detachment*) und RVO (*retinal vein occlusion*) 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

In klinischen Studien mit Trametinib ist Hautausschlag bei etwa 60 % der Patienten beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse (definiert als symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ) sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib aufgetreten. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Rhabdomyolyse

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

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden. Von den hepatischen unerwünschten Ereignissen waren ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Erhöhungen die häufigsten Ereignisse, und die Mehrzahl davon war entweder vom Grad 1 oder 2. Unter Trametinib 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 eine Behandlung mit Trametinib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang alle vier Wochen zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Trametinib wurde ein Fall einer versehentlichen Überdosierung berichtet; eine Einzeldosis von 4 mg. Es wurde über keine Nebenwirkungen als Folge dieser Trametinib-Überdosierung 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.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Nicht mit BRAF-Inhibitoren vorbehandelte Patienten

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

Nicht vorbehandelte oder mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten (N = 322) in der metastasierten Situation [*Intent-to-Treat*-Population (ITT)] erhielten 2:1 randomisiert entweder 2 mg Trametinib QD oder Chemotherapie (1000 mg/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 des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (N = 273), die die primäre Wirksamkeitspopulation darstellen. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben in der ITT-Population sowie das Gesamt-Überleben (OS), die Gesamt-Ansprechrates (ORR) und Dauer des Ansprechens in der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population. Die Patienten im Chemotherapie-Arm durften nach unabhängiger Bestätigung einer Progression in den Trametinib-Arm wechseln. Von den Patienten mit bestätigter Progression der Erkrankung im Chemotherapie-Arm wechselten insgesamt 51 (47 %) auf Trametinib.

In der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population waren die Ausgangsmerkmale in den Behandlungsarmen ausgewogen. In der ITT-Population waren 54 % der Patienten männlichen Geschlechts und alle waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (22 % waren \geq 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 5 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben nach Einschätzung der Prüfer (Post-hoc-Analyse vom 20. Mai 2013) sind in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüferärzte (ITT-Population)

Endpunkt	Trametinib	Chemotherapie ^a
Progressionsfreies Überleben	(N = 214)	(N = 108)
Medianes PFS (Monate) (KI 95 %)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Hazard-Ratio (KI 95 %) <i>p</i> -Wert	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Gesamt-Ansprechrare (%)	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.

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

Eine zusätzliche Analyse zum Gesamt-Überleben wurde auf Basis des Datenschnitts zum 20. Mai 2013 durchgeführt, siehe Tabelle 6.

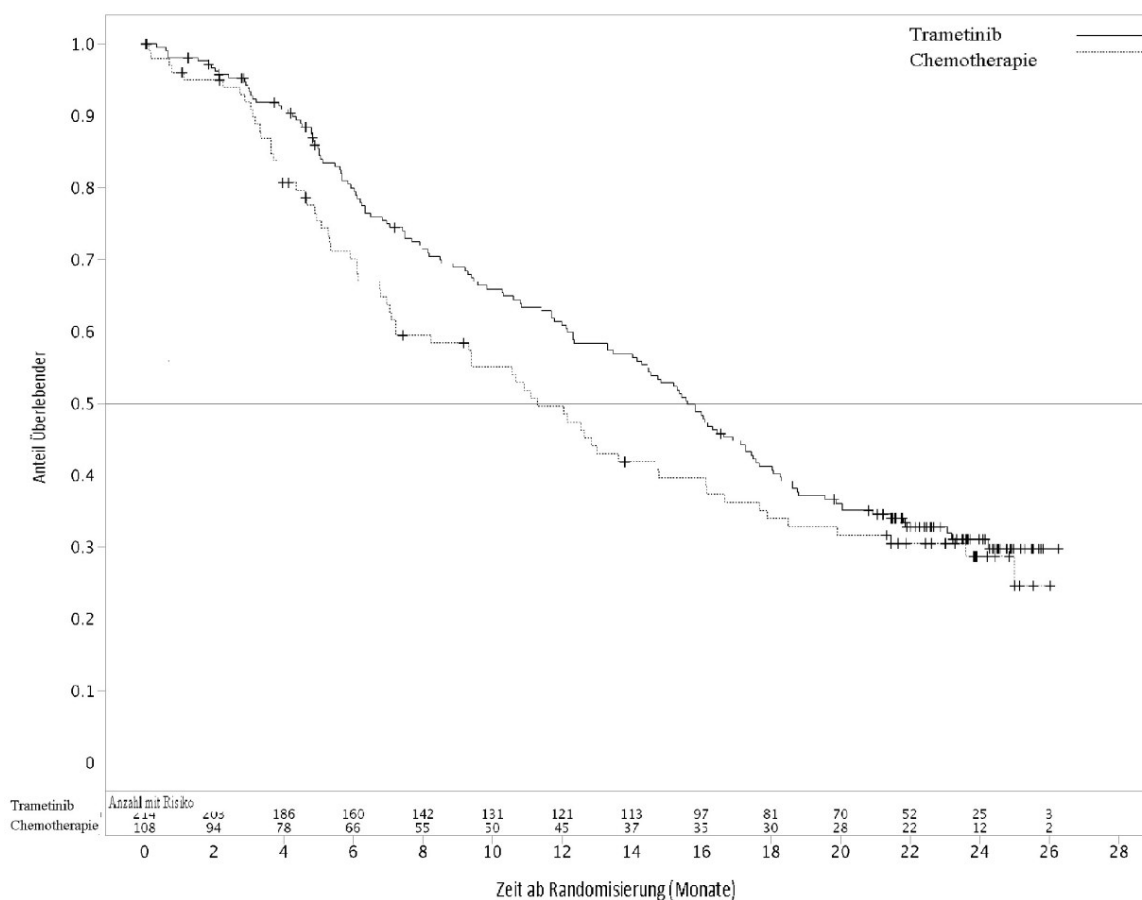
Zum Oktober 2011 waren 47 % der Studienteilnehmer aus dem Chemotherapie-Arm auf Trametinib gewechselt, zum Mai 2013 65 % der Studienteilnehmer.

Tabelle 6: Überlebensdaten aus den primären und Post-hoc-Analysen

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

NR = nicht erreicht

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben (OS – Ad-hoc-Analyse 20. Mai 2013)



Vorbehandlung mit BRAF-Inhibitoren

In einer einarmigen Phase-II-Studie (MEK113583), die dazu entwickelt wurde, die objektive Ansprechrates, Sicherheit und Pharmakokinetik nach Gabe von Trametinib in einer Dosis von 2 mg QD bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trametinib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen maximaler Konzentrationen von 1,5 Stunden nach Einnahme. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis von 2 mg in Form einer Tablette beträgt 72 % im Vergleich zu einer intravenösen (i.v.) Mikrodosis. Der Anstieg der

Exposition (C_{\max} und AUC) nach wiederholter Gabe war proportional zur Dosis. Nach Gabe von 2 mg täglich betragen im geometrischen Mittel C_{\max} , $AUC_{(0-\tau)}$ und die Konzentration vor der nächsten Dosis im „Steady-State“ 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml beziehungsweise 12,1 ng/ml, bei einem niedrigen Maximal-:Minimalkonzentrations (Peak:Trough)-Verhältnis (1,8). Die interindividuelle Variabilität im „Steady-State“ war niedrig (< 28 %).

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

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

Verteilung

Die Bindung von Trametinib an humane Plasmaproteine beträgt 97,4 %. Trametinib besitzt ein Verteilungsvolumen von ungefähr 1200 l, bestimmt nach intravenöser Gabe einer 5 µg Mikrodosis.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass Trametinib vorwiegend über Deacetylierung allein oder mit Mono-Oxygenierung oder in Kombination mit Glucuronidierung metabolisiert wird. Eine Oxidation über CYP3A4 wird als untergeordneter Stoffwechselweg eingeschätzt. Die Deacetylierung wird durch hydrolytische Enzyme wie Carboxylesterasen oder Amidasen vermittelt. Das(die) an der Verstoffwechslung von Trametinib beteiligte(n) Enzym(e) ist(sind) bisher jedoch nicht bekannt.

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

Elimination

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

Die Gesamt-Wiederfindungsrate ist nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Trametinib als Lösung über einen Sammelzeitraum von 10 Tagen wegen der langen Eliminationshalbwertszeit niedrig (< 50 %). Die Ausscheidung über den Stuhl stellt den Haupt-Eliminationsweg nach oraler Gabe einer [¹⁴C]-Trametinib-Dosis dar, die für > 80 % der wiedergefundenen ausgeschiedenen Radioaktivität steht, während auf die Ausscheidung in den Urin < 19 % entfallen. Weniger als 0,1 % der ausgeschiedenen Dosis wurde als Muttersubstanz im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

Angesichts der geringen renalen Exkretion von Trametinib ist es unwahrscheinlich, dass Nierenfunktionsstörungen einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trametinib haben. Die Pharmakokinetik von Trametinib wurde bei 223 in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 35 Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mittels einer populationskinetischen Analyse untersucht. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen hatten keinen

Einfluss auf die Trametinib-Exposition (< 6 % in jeder Gruppe). Es liegen keine Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

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

Ethnische Gruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht / Gewicht

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen von Trametinib auf Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transportsysteme: *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten legen nahe, dass eine Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Trametinib unwahrscheinlich ist. Auf Basis von *In-vitro*-Studien ist Trametinib kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 und CYP3A4. Es wurde gefunden, dass Trametinib *in vitro* ein Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19, ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor der Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3, P-gp und BCRP ist. Auf Basis der klinisch geringen systemischen Exposition von Trametinib (0,04 μM) im Verhältnis zu den für eine Inhibition oder Induktion erforderlichen Werten (> 0,34 μM) wird Trametinib jedoch nicht als ein Inhibitor dieser Enzyme/Transportsysteme *in vivo* eingestuft, obwohl eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten im Darm stattfinden kann.

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 Efflux-Transportsystemen P-gp oder BCRP. Trametinib wird über hydrolytische Enzyme deacetyliert, die im Allgemeinen nicht mit einem Interaktionsrisiko assoziiert sind.

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. In Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit einer Dauer bis zu 13 Wochen wurden jedoch keine behandlungsbedingten Effekte auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

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

Körpergewichte, vermehrte Abgänge, eine erhöhte Häufigkeit unvollständiger Verknöcherungen und Skelettmissbildungen nach subklinischer Exposition auf Basis der AUC gesehen.

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

Bei Mäusen wurden eine erniedrigte Herzfrequenz, ein verringertes Herzgewicht und eine verminderte linksventrikuläre Funktion ohne kardiale Histopathologie nach 3 Wochen bei $\geq 0,25$ mg Trametinib/kg/Tag über bis zu 3 Wochen (dem ungefähr 3-Fachen der Humanexposition auf Basis der AUC) beobachtet. Bei 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.

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 $2,92 \mu\text{g/ml}$, entsprechend dem ≥ 130 -Fachen der klinischen Exposition auf Basis der C_{max}), was auf ein nur geringes Phototoxizitätsrisiko für Patienten, die Trametinib einnehmen, hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Tabletten-Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Titandioxid (E171)
Macrogol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 18 Monate
Flasche nach Öffnung: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche fest verschlossen halten.

Nach Öffnung kann die Flasche 30 Tage bei nicht über 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: Eine Flasche enthält entweder 7 oder 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/03

EU/1/14/931/04

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

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

▼ 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 DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 2,0 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Trametinib-Dimethylsulfoxid (1:1), entsprechend 2,0 mg Trametinib

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

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

Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Trametinib beträgt 2 mg einmal täglich (QD).

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.

Dauer der Behandlung

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

Dosisanpassungen

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

Tabelle 1: Dosisreduktionen

Dosisstufe	Trametinib-Dosis
Anfangsdosis	2 mg QD
Erste Reduktion	1,5 mg QD
Zweite Reduktion	1 mg QD
Eine Dosis-Reduktion von Trametinib auf weniger als 1 mg QD wird nicht empfohlen.	

Tabelle 2: Dosisanpassungsschema

Grad (CTC-AE)*	Empfohlene Dosisanpassung für Trametinib
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Fortsetzung der Behandlung und Überwachung des Patienten, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3	Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.
Grad 4	Dauerhafter Behandlungsabbruch oder Unterbrechung der Therapie, bis sich die Toxizität auf Grad 0 bis 1 verbessert hat, und Wiederaufnahme der Therapie mit um eine Stufe reduzierter Dosis.

* Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0"

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

Ausführliche Angaben zur Dosisanpassung bei ausgewählten Nebenwirkungen

Verringerung der linksventrikulären Auswurfraction (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 Auswurfraction unterhalb der unteren Grenze des Normalbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die LVEF sich wieder normalisiert hat, kann die Behandlung mit Trametinib unter sorgfältiger Kontrolle wieder aufgenommen werden, die Dosis sollte jedoch um eine Stufe reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Tabelle 3: Empfohlene Dosismodifikationen für Trametinib bei RPED

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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.

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 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 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 bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trametinib bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine klinischen Daten vor.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Dosis von Trametinib jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen.

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 2 Stunden nach einer Mahlzeit.

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

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

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.

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.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 bis 4 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).

Bluthochdruck

Über Blutdruckerhöhungen wurde in Zusammenhang mit der Behandlung mit Trametinib 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 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 (Streuung 60 bis 172 Tage).

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 4.8).

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse (definiert als symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ) sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib aufgetreten. Das Potenzial für solche Ereignisse wurde bei Patienten mit Hirnmetastasen oder niedrigen Thrombozytenwerten (< 100.000) nicht ermittelt, da Patienten mit diesen Zuständen in den klinischen Studien ausgeschlossen worden waren. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn Blutungen auftreten, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.8).

Rhabdomyolyse

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

Sehstörungen

Mit Sehstörungen verbundene Erkrankungen einschließlich Netzhautvenenverschluss (RVO [*retinal vein occlusion*]) und Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED [*retinal pigment epithelial detachment*]) sind unter Trametinib beobachtet worden. Über Symptome wie verschwommenes Sehen, verminderte Sehschärfe und andere visuelle Störungen ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Trametinib wird bei Patienten mit einem Netzhautvenenverschluss (RVO) in der Vorgeschichte nicht empfohlen.

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

Falls Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Trametinib-Therapie über neue Sehstörungen wie vermindertes zentrales Sehvermögen, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens berichten,

wird eine umgehende augenärztliche Beurteilung empfohlen. Wenn eine RPED diagnostiziert wird, sollte das Dosismodifikationsschema in der Tabelle 3 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, bei denen RVO diagnostiziert wurde, muss die Behandlung mit Trametinib dauerhaft abgesetzt werden.

Hautausschlag

In klinischen Studien mit Trametinib ist Hautausschlag bei etwa 60 % der Patienten beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion.

Hepatische Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse an der Leber sind in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden. Es wird empfohlen, bei Patienten, die mit Trametinib behandelt werden, die Leberfunktion 6 Monate lang nach Beginn der Trametinib-Behandlung alle 4 Wochen zu kontrollieren. Danach kann die Kontrolle der Leberfunktion weitergeführt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.8).

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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Trametinib

Da Trametinib vorwiegend durch Deacetylierung mittels hydrolytischer Enzyme 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.

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.

Einfluss von Nahrung auf Trametinib

Die Patienten sollten Trametinib 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.

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. 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.

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

Trametinib hat einen unwesentlichen 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 basiert auf der kombinierten Sicherheitspopulation von 329 Patienten mit metastasiertem Melanom, die mit Trametinib 2 mg QD behandelt wurden. Von diesen Patienten wurden 211 Patienten mit Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation in einer randomisierten offenen Phase-III-Studie mit Trametinib behandelt (siehe Abschnitt 5.1). Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) unter Trametinib beinhalteten Hautausschlag, Durchfall, Fatigue, peripheres Ödem, Übelkeit und akneiforme Dermatitis.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet.

Zur Einteilung der Häufigkeiten wurde folgende Konvention zugrunde gelegt:

Sehr häufig	$\geq 1/10$
Häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Kategorien wurden auf Basis der absoluten Häufigkeiten in den klinischen Studien zugeordnet.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit (alle Grade)	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Dehydratation
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Periorbitales Ödem
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Papillenödem
		Netzhautablösung
Netzhautvenenverschluss		
Herzerkrankungen	Häufig	Linksventrikuläre Dysfunktion
		Verringerte Auswurffraktion
	Gelegentlich	Herzinsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie ^b
	Häufig	Lymphödem
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
		Atemnot
	Häufig	Pneumonitis
	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Durchfall
		Übelkeit
		Erbrechen
		Verstopfung
		Bauchschmerzen
		Mundtrockenheit
	Häufig	Stomatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Hautausschlag
		Akneiforme Dermatitis
		Trockene Haut
		Juckreiz
		Haarausfall
	Häufig	Erythem
		Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom
		Hautfissuren
		Aufgesprungene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Gesichtsödem
		Schleimhautentzündung
		Asthenie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Folikulitis
		Nagelbettentzündung
		Zellulitis
		Pustulärer Hautausschlag
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Kreatinin-Phosphokinase im Blut

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

^b Ereignisse beinhalten: Nasenbluten, Blut im Stuhl, Zahnfleischblutung, Hämaturie und Rektum-, Hämorrhoiden-, Magen-, Vaginal-, Bindehaut- und postoperative Blutungen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

Über eine Verringerung der LVEF durch Trametinib wurde berichtet. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Verringerung der LVEF im Mittel zwischen 2 und 4 Monate. Trametinib sollte bei Patienten mit Zuständen, die die linksventrikuläre Funktion beeinträchtigen können, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bluthochdruck

Über Blutdruckanstiege im Zusammenhang 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 Blutdruckkontrolle mittels Standardtherapie (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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

Sehstörungen

Mit Sehstörungen, einschließlich RPED (*retinal pigment epithelial detachment*) und RVO (*retinal vein occlusion*) 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

In klinischen Studien mit Trametinib ist Hautausschlag bei etwa 60 % der Patienten beobachtet worden. Die Mehrheit dieser Fälle waren vom Grad 1 oder 2 und erforderten keine Therapieunterbrechung oder Dosisreduktion (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse (definiert als symptomatische Blutungen in einem kritischen Bereich oder Organ) sind bei Patienten nach Einnahme von Trametinib aufgetreten. Das Blutungsrisiko kann bei gleichzeitiger Gabe von antithrombotischer Therapie oder Antikoagulanzen erhöht sein. Wenn eine Blutung auftritt, sollten die Patienten behandelt werden wie klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Rhabdomyolyse

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

Hepatische Ereignisse

Über hepatische unerwünschte Ereignisse ist in klinischen Studien mit Trametinib berichtet worden. Von den hepatischen unerwünschten Ereignissen waren ALAT (GPT)- und ASAT (GOT)-Erhöhungen die häufigsten Ereignisse, und die Mehrzahl davon war entweder vom Grad 1 oder 2. Unter Trametinib 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 eine Behandlung mit Trametinib erhalten, die Leberfunktion 6 Monate lang alle vier Wochen zu kontrollieren. Leberfunktionskontrollen sollen danach wie klinisch indiziert weitergeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Trametinib wurde ein Fall einer versehentlichen Überdosierung berichtet; eine Einzeldosis von 4 mg. Es wurde über keine Nebenwirkungen als Folge dieser Trametinib-Überdosierung 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.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Nicht mit BRAF-Inhibitoren vorbehandelte Patienten

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

Nicht vorbehandelte oder mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten (N = 322) in der metastasierten Situation [*Intent-to-Treat*-Population (ITT)] erhielten 2:1 randomisiert entweder 2 mg Trametinib QD oder Chemotherapie (1000 mg/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 des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (N = 273), die die primäre Wirksamkeitspopulation darstellen. Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben in der ITT-Population sowie das Gesamt-Überleben (OS), die Gesamt-Ansprechraten (ORR) und Dauer des Ansprechens in der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population. Die Patienten im Chemotherapie-Arm durften nach unabhängiger Bestätigung einer Progression in den Trametinib-Arm wechseln. Von den Patienten mit bestätigter Progression der Erkrankung im Chemotherapie-Arm wechselten insgesamt 51 (47 %) auf Trametinib.

In der primären Wirksamkeitspopulation und der ITT-Population waren die Ausgangsmerkmale in den Behandlungsarmen ausgewogen. In der ITT-Population waren 54 % der Patienten männlichen Geschlechts und alle waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 54 Jahre (22 % waren \geq 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 5 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben nach Einschätzung der Prüfarzte (Post-hoc-Analyse vom 20. Mai 2013) sind in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüferärzte (ITT-Population)

Endpunkt	Trametinib	Chemotherapie ^a
Progressionsfreies Überleben	(N = 214)	(N = 108)
Medianes PFS (Monate) (KI 95 %)	4,8 (4,3; 4,9)	1,5 (1,4; 2,7)
Hazard-Ratio (KI 95 %) <i>p</i> -Wert	0,45 (0,33; 0,63) <0,0001	
Gesamt-Ansprechrte (%)	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.

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

Eine zusätzliche Analyse zum Gesamt-Überleben wurde auf Basis des Datenschnitts zum 20. Mai 2013 durchgeführt, siehe Tabelle 6.

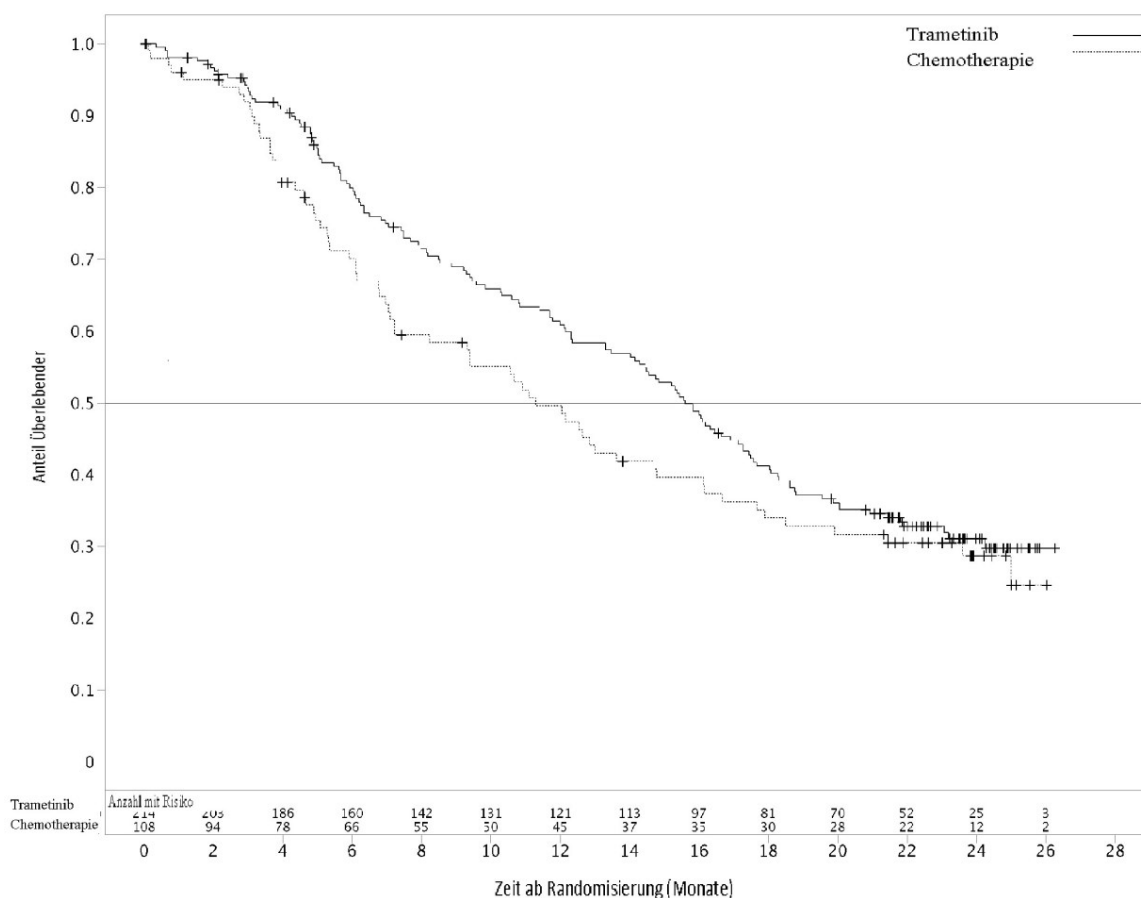
Zum Oktober 2011 waren 47 % der Studienteilnehmer aus dem Chemotherapie-Arm auf Trametinib gewechselt, zum Mai 2013 65 % der Studienteilnehmer.

Tabelle 6: Überlebensdaten aus den primären und Post-hoc-Analysen

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

NR = nicht erreicht

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben (OS – Ad-hoc-Analyse 20. Mai 2013)



Vorbehandlung mit BRAF-Inhibitoren

In einer einarmigen Phase-II-Studie (MEK113583), die dazu entwickelt wurde, die objektive Ansprechrates, Sicherheit und Pharmakokinetik nach Gabe von Trametinib in einer Dosis von 2 mg QD bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der 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.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trametinib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zum Erreichen maximaler Konzentrationen von 1,5 Stunden nach Einnahme. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis von 2 mg in Form einer Tablette beträgt 72 % im Vergleich zu einer intravenösen (i.v.) Mikrodosis. Der Anstieg der

Exposition (C_{\max} und AUC) nach wiederholter Gabe war proportional zur Dosis. Nach Gabe von 2 mg täglich betragen im geometrischen Mittel C_{\max} , $AUC_{(0-\tau)}$ und die Konzentration vor der nächsten Dosis im „Steady-State“ 22,2 ng/ml, 370 ng*h/ml beziehungsweise 12,1 ng/ml, bei einem niedrigen Maximal-:Minimalkonzentrations (Peak:Trough)-Verhältnis (1,8). Die interindividuelle Variabilität im „Steady-State“ war niedrig (< 28 %).

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

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

Verteilung

Die Bindung von Trametinib an humane Plasmaproteine beträgt 97,4 %. Trametinib besitzt ein Verteilungsvolumen von ungefähr 1200 l, bestimmt nach intravenöser Gabe einer 5 µg Mikrodosis.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass Trametinib vorwiegend über Deacetylierung allein oder mit Mono-Oxygenierung oder in Kombination mit Glucuronidierung metabolisiert wird. Eine Oxidation über CYP3A4 wird als untergeordneter Stoffwechselweg eingeschätzt. Die Deacetylierung wird durch hydrolytische Enzyme wie Carboxylesterasen oder Amidasen vermittelt. Das(die) an der Verstoffwechslung von Trametinib beteiligte(n) Enzym(e) ist(sind) bisher jedoch nicht bekannt.

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

Elimination

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

Die Gesamt-Wiederfindungsrate ist nach Gabe einer Einzeldosis von radioaktiv markiertem Trametinib als Lösung über einen Sammelzeitraum von 10 Tagen wegen der langen Eliminationshalbwertszeit niedrig (< 50 %). Die Ausscheidung über den Stuhl stellt den Haupt-Eliminationsweg nach oraler Gabe einer [^{14}C]-Trametinib-Dosis dar, die für > 80 % der wiedergefundenen ausgeschiedenen Radioaktivität steht, während auf die Ausscheidung in den Urin < 19 % entfallen. Weniger als 0,1 % der ausgeschiedenen Dosis wurde als Muttersubstanz im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

Angesichts der geringen renalen Exkretion von Trametinib ist es unwahrscheinlich, dass Nierenfunktionsstörungen einen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trametinib haben. Die Pharmakokinetik von Trametinib wurde bei 223 in klinischen Studien eingeschlossenen Patienten mit leichten Nierenfunktionsstörungen und 35 Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen mittels einer populationskinetischen Analyse untersucht. Leichte bis mäßige Nierenfunktionsstörungen hatten keinen

Einfluss auf die Trametinib-Exposition (< 6 % in jeder Gruppe). Es liegen keine Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

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

Ethnische Gruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht / Gewicht

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

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkungen von Trametinib auf Arzneimittel-metabolisierende Enzyme und Transportsysteme: *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten legen nahe, dass eine Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel durch Trametinib unwahrscheinlich ist. Auf Basis von *In-vitro*-Studien ist Trametinib kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 und CYP3A4. Es wurde gefunden, dass Trametinib *in vitro* ein Inhibitor von CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19, ein Induktor von CYP3A4 und ein Inhibitor der Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3, P-gp und BCRP ist. Auf Basis der klinisch geringen systemischen Exposition von Trametinib (0,04 μM) im Verhältnis zu den für eine Inhibition oder Induktion erforderlichen Werten (> 0,34 μM) wird Trametinib jedoch nicht als ein Inhibitor dieser Enzyme/Transportsysteme *in vivo* eingestuft, obwohl eine vorübergehende Inhibition von BCRP-Substraten im Darm stattfinden kann.

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 Efflux-Transportsystemen P-gp oder BCRP. Trametinib wird über hydrolytische Enzyme deacetyliert, die im Allgemeinen nicht mit einem Interaktionsrisiko assoziiert sind.

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. In Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit einer Dauer bis zu 13 Wochen wurden jedoch keine behandlungsbedingten Effekte auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet.

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

Körpergewichte, vermehrte Abgänge, eine erhöhte Häufigkeit unvollständiger Verknöcherungen und Skelettmissbildungen nach subklinischer Exposition auf Basis der AUC gesehen.

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

Bei Mäusen wurden eine erniedrigte Herzfrequenz, ein verringertes Herzgewicht und eine verminderte linksventrikuläre Funktion ohne kardiale Histopathologie nach 3 Wochen bei $\geq 0,25$ mg Trametinib/kg/Tag über bis zu 3 Wochen (dem ungefähr 3-Fachen der Humanexposition auf Basis der AUC) beobachtet. Bei 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.

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 $2,92 \mu\text{g/ml}$, entsprechend dem ≥ 130 -Fachen der klinischen Exposition auf Basis der C_{max}), was auf ein nur geringes Phototoxizitätsrisiko für Patienten, die Trametinib einnehmen, hinweist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Tabletten-Filmüberzug

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 18 Monate

Flasche nach Öffnung: 30 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche fest verschlossen halten.

Nach Öffnung kann die Flasche 30 Tage bei nicht über 30°C gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen: Eine Flasche enthält entweder 7 oder 30 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/05

EU/1/14/931/06

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

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

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 8 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

• Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 0,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/01
EU/1/14/931/02

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mekinist 0,5 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT - 0,5 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Tabletten
30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), in der Originalverpackung. Die Flasche fest verschlossen halten.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/01

EU/1/14/931/02

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 1 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 1 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/03
EU/1/14/931/04

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

mekinist 1 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT - 1 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 1 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Tabletten
30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), in der Originalverpackung. Die Flasche fest verschlossen halten.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/03

EU/1/14/931/04

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 2 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 2 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder einnehmen.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/05
EU/1/14/931/06

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

mekinist 2 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT - 2 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Mekinist 2 mg Filmtabletten
Trametinib

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Tabletten
30 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), in der Originalverpackung. Die Flasche fest verschlossen halten.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/931/05
EU/1/14/931/06

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Mekinist 0,5 mg Filmtabletten Mekinist 1 mg Filmtabletten Mekinist 2 mg Filmtabletten Trametinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Mekinist und wofür wird es angewendet?

Mekinist ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff *Trametinib* enthält. Es wird zur Behandlung einer Art von Hautkrebs, Melanom genannt, angewendet,

- der eine bestimmte Veränderung (Mutation) in einem Gen hat, das **BRAF** genannt wird, und
- der sich in andere Körperregionen ausgebreitet hat, oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann.

Die Mutation in diesem Gen kann zur Entstehung des Melanoms beigetragen haben. Ihr Arzneimittel zielt auf Proteine, die von diesem veränderten Gen gebildet werden, und verzögert oder stoppt die Entwicklung Ihrer Krebserkrankung.

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

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

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

Mekinist darf nicht eingenommen werden,

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

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- wenn Sie irgendwelche **Leberbeschwerden** haben. Ihr Arzt wird Ihnen Blutproben abnehmen, um Ihre Leberfunktion zu überwachen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.
- wenn Sie **Nierenbeschwerden** haben oder hatten.

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

Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

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

Herzerkrankung

Mekinist kann Herzbeschwerden verursachen oder bestehende Herzbeschwerden verschlimmern (*siehe auch Herzerkrankung im Abschnitt 4*).

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

Augenbeschwerden

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Einnahme von Mekinist zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie vor Beginn der Behandlung Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch, wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Führen Sie eine Liste der Arzneimittel, die Sie einnehmen, so dass Sie diese Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker zeigen können, wenn Sie ein neues Arzneimittel erhalten.

Einnahme von Mekinist zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Mekinist wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Mekinist kann das ungeborene Kind schädigen.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode (Empfängnisverhütung) anwenden, solange Sie Mekinist einnehmen und bis zu 4 Monate nach dem Absetzen.
- Sollten Sie während der Einnahme von Mekinist schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.
- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung, die Hormone enthalten (wie die Pille, Injektionen oder Pflaster) wirken möglicherweise nicht richtig, wenn Sie Mekinist einnehmen. Sie müssen eine andere zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung (wie z. B. Barrieremethoden) anwenden, während Sie Mekinist einnehmen. Fragen Sie Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker um Rat.

Mekinist wird nicht während der Stillzeit empfohlen.

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

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

Zeugungs-/Gebärfähigkeit – sowohl Männer als auch Frauen

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Beschreibungen dieser Wirkungen sind in anderen Abschnitten (*siehe Abschnitt 2. und Abschnitt 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?*) zu finden.

Lesen Sie die gesamte Information in dieser Gebrauchsinformation als Orientierungshilfe.

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

3. Wie ist Mekinist einzunehmen?

Wieviel einzunehmen ist

Nehmen Sie Mekinist immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Mekinist beträgt eine 2 mg Tablette einmal am Tag.

Ihr Arzt kann entscheiden, die Dosis zu verringern, wenn Sie Nebenwirkungen bekommen.

Nehmen Sie nicht mehr Mekinist ein als Ihr Arzt Ihnen empfohlen hat.

Wie es einzunehmen ist

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

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

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

Nehmen Sie Mekinist jeden Tag immer zur gleichen Zeit ein.

Wenn Sie die Einnahme von Mekinist vergessen haben

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

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

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

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

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

Brechen Sie die Einnahme von Mekinist nicht ohne ärztlichen Rat ab.

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

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Herzerkrankung

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

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

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

Bluthochdruck

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

Blutungsprobleme

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

- Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwäche
- Aushusten von Blut oder Blutklümpchen
- Erbrechen mit Blut oder Erbrochenes, das wie „Kaffeesatz“ aussieht
- rote oder schwarze Stühle, die wie Teer aussehen.

Augenbeschwerden (Sehstörungen)

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

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

Hautausschlag oder andere Hautprobleme

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

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

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

Muskelschmerzen

Mekinist kann einen Zerfall von Muskelgewebe (Rhabdomyolyse) zur Folge haben, der zu Symptomen führen kann, einschließlich:

- Muskelschmerzen
- Dunkelfärbung des Urins infolge von Nierenschäden

Lungen- oder Atembeschwerden

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

- Kurzatmigkeit
- Husten

Sehr häufige Nebenwirkungen (können bei mehr als 1 Behandelten von 10 auftreten):

- Hautausschlag, Akne-artiger Hautausschlag, Rötung des Gesichts, trockene oder juckende Haut (*siehe auch Hautausschlag oder andere Hautprobleme weiter oben im Abschnitt 4*)

- Durchfall
- Übelkeit, Erbrechen
- Verstopfung
- Magenschmerzen
- Mundtrockenheit
- Energiemangel, Schwäche- oder Müdigkeitsgefühl
- Schwellung der Hände oder Füße
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Blutungen an verschiedenen Stellen im Körper, die leicht oder schwer sein können
- Fieber (hohe Temperatur)
- Husten
- Kurzatmigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 Behandelten von 10 auftreten):

- Entzündung der Haarbälge in der Haut
- Hautausschlag mit eitrigen Bläschen (*siehe auch Hautausschlag oder andere Hautprobleme weiter oben im Abschnitt 4*)
- Gerötete, rissige oder eingerissene Haut
- Hautinfektion (Cellulitis)
- Erkrankungen der Nägel wie Veränderungen des Nagelbetts, Nagelschmerzen, Infektionen und Schwellungen der Nagelhäute
- Gerötete, schmerzende Hände und Füße
- Nasenbluten
- Austrocknung (Wasser- oder Flüssigkeitsmangel)
- Wunde Stellen im Mund oder Mundgeschwüre, Entzündung der Schleimhäute
- Lungenentzündung (Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung)
- Schwellung des Gesichts, örtlich begrenzte Schwellungen des Gewebes
- Schwellungen um die Augen herum
- Verschwommenes Sehen
- Probleme mit dem Sehvermögen (*siehe auch Augenbeschwerden weiter oben im Abschnitt 4*)
- Änderungen in der Art, wie das Herz Blut pumpt (linksventrikuläre Dysfunktion) (*siehe auch Herzerkrankung weiter oben im Abschnitt 4*)
- Abnormale Ergebnisse von Bluttests, bezogen auf die Leber, verringerte Zahl roter Blutzellen (Anämie), abnormale Tests bezogen auf die Kreatinin-Phosphokinase, einem Enzym, das hauptsächlich im Herz, Gehirn und in Skelettmuskeln gefunden wird
- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis zu 1 Behandelten von 100 auftreten):

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

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihren Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Mekinist aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Mekinist nach dem auf der Flasche und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum (Verwendbar bis) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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. Die Flasche enthält ein Trockenmittel in einem kleinen zylinderförmigen Behältnis. Das Trockenmittel nicht entfernen oder einnehmen.

Die Flasche nicht für mehr als 30 Tage außerhalb des Kühlschranks lagern.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Mekinist enthält

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

Wie Mekinist aussieht und Inhalt der Packung

Die Mekinist 0,5 mg Filmtabletten sind gelb, annähernd oval, bikonvex, mit der Prägung „GS“ auf der einen und „TFC“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Die Mekinist 1 mg Filmtabletten sind weiß, rund, bikonvex, mit der Prägung „GS“ auf der einen und „LHE“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Die Mekinist 2 mg Filmtabletten sind rosafarben, rund, bikonvex, mit der Prägung „GS“ auf der einen und „HMJ“ auf der gegenüberliegenden Seite.

Die Filmtabletten sind in undurchsichtigen weißen Hochdruckpolyethylen (HDPE)-Flaschen mit Polypropylenverschluss mit Innengewinde erhältlich.

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

Eine Flasche enthält entweder 7 oder 30 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

Hersteller

Glaxo Wellcome, S.A., Avd. Extremadura, 3, 09400, Aranda De Duero, Burgos, Spanien
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR,
Vereinigtes Königreich
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Deutschland

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

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

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