

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tafinlar 50 mg kovat kapselit

Tafinlar 75 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tafinlar 50 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 50 mg dabrafenibia.

Tafinlar 75 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 75 mg dabrafenibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli (kapseli).

Tafinlar 50 mg kovat kapselit

Läpinäkymättömiä, tummanpunaisia, noin 18 mm pitkiä kapseleita, joiden kuoressa ovat merkinnät ”GS TEW” ja ”50 mg”.

Tafinlar 75 mg kovat kapselit

Läpinäkymättömiä, voimakkaan vaaleanpunaisia, noin 19 mm pitkiä kapseleita, joiden kuoressa ovat merkinnät ”GS LHF” ja ”75 mg”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Melanooma

Dabrafenibi on tarkoitettu käytettäväksi joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa BRAF V600 mutaatiopositiivisen melanooman hoitoon aikuispotilaille, joiden tauti on metastasoitunut tai jos kasvain ei ole kirurgisesti poistettavissa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Melanooman liitännäishoito

Dabrafenibi on tarkoitettu yhdessä trametinibin kanssa kirurgisesti kokonaan poistetun asteen III BRAF V600 mutaatiopositiivisen melanooman liitännäishoitoon aikuispotilaille.

Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Dabrafenibi on tarkoitettu yhdessä trametinibin kanssa edenneen BRAF V600 mutaatiopositiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuispotilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Syövän hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava dabrafenibihoito ja valvottava sen toteuttamista.

Kasvaimen BRAF V600 -mutaatio on vahvistettava validoidulla testillä ennen dabrafenibihoidon aloittamista.

Dabrafenibin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu villityypin BRAF-geeniä ilmentävän melanooman eikä villityypin BRAF-geeniä ilmentävän ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Dabrafenibiä ei pidä käyttää, jos potilaalla on villityypin BRAF-geeniä ilmentävä melanooma tai villityypin BRAF-geeniä ilmentävä ei-pienisoluisen keuhkosityöpä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Annostus

Suosittelun dabrafenibiannos, käytettäessä joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa, on 150 mg (kaksi 75 mg:n kapselia) kahdesti vuorokaudessa (mikä vastaa 300 mg:n kokonaisvuorokausiannosta). Suositeltu trametinibiannos yhdistelmähoitossa dabrafenibin kanssa on 2 mg kerran vuorokaudessa.

Hoidon kesto

Hoitoa jatketaan, kunnes potilas ei enää hyödy hoidosta tai ilmaantuu kestävämpiä haittavaikutuksia (ks. taulukko 2). Melanooman liitännäishoidossa hoidon kesto on 12 kuukautta, jollei tauti puhkea uudelleen tai jollei ilmaannu ei-hyväksyttäviä haittavaikutuksia.

Annoksen unohtuminen

Jos dabrafenibiannos unohtuu, sitä ei pidä ottaa, jos seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on alle 6 tuntia.

Jos trametinibiannos unohtuu, kun dabrafenibiä käytetään yhdessä trametinibin kanssa, trametinibiannos voidaan ottaa vain, jos seuraavaan aikataulun mukaiseen annokseen on yli 12 tuntia.

Annoksen sovittaminen

Dabrafenibikapseleista on saatavana kaksi vahvuutta, 50 mg ja 75 mg, joiden avulla annosta voidaan tarvittaessa sovittaa tehokkaasti.

Haittavaikutukset saattavat vaatia hoidon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. taulukot 1 ja 2).

Annoksen sovittamista tai hoidon keskeyttämistä ei suositella, jos potilaalle ilmaantuu haittavaikutuksena ihon okasolusyöpä (ihon levyepiteelikarsinooma) tai uusi primaarimelanooma (ks. kohta 4.4).

Hoito on keskeytettävä, jos potilaalla on kuumetta $\geq 38,5$ °C. Potilaiden tilaa on seurattava infektion merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen uveitin hoidossa, mikäli paikallishoidot ovat riittäviä hillitsemään silmätulehdusta. Mikäli silmän paikallishoidolla ei saada riittävää vastetta uveitin hoidolle, dabrafenibi-hoito keskeytetään kunnes silmätulehdusoireet ovat hävinneet. Dabrafenibi-hoitoa voidaan tällöin jatkaa yhden annostason laskulla (ks. kohta 4.4).

Suosittelut annosmuutokset ja annoksen sovittamista koskeva ohjeistus ovat taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1 Suositellut pienennetyt annostasot

Annostaso	Dabrafenibiannos Käytettäessä ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa	Trametinibiannos* Vain käytettäessä yhdessä dabrafenibin kanssa
Aloitusannos	150 mg kahdesti vuorokaudessa	2 mg kerran vuorokaudessa
1. pienennetty annos	100 mg kahdesti vuorokaudessa	1,5 mg kerran vuorokaudessa
2. pienennetty annos	75 mg kahdesti vuorokaudessa	1 mg kerran vuorokaudessa
3. pienennetty annos	50 mg kahdesti vuorokaudessa	1 mg kerran vuorokaudessa
Dabrafenibiannoksen pienentämistä alle 50 mg:aan kahdesti vuorokaudessa ei suositella riippumatta siitä, käytetäänkö sitä ainoana lääkkeenä vai yhdessä trametinibin kanssa. Trametinibiannoksen pienentämistä alle 1 mg:aan kerran vuorokaudessa ei suositella, kun lääkettä käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa.		

*Trametinibimonoterapian annosteluohjeet, ks. trametinibin valmisteyhteenvedo, Annostus ja Antotapa.

Taulukko 2 Annoksen sovittaminen hättätapahtumien vaikeusasteen mukaan

Vaikeusaste (CTC-AE)*	Suosittelu dabrafenibiannoksen sovittaminen Käytettäessä ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa
1. tai 2. aste (siedettävissä)	Hoitoa jatketaan ja potilaan tilaa seurataan kliinisen tilanteen mukaan.
2. aste (kestämätön) tai 3. aste	Hoito keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
4. aste	Hoito lopetetaan pysyvästi tai keskeytetään, kunnes vaikeusaste on laskenut tasolle 0–1. Hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

*Kliinisten hättätapahtumien vaikeusaste on määritetty CTC-AE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 mukaan.

Kun potilaan hättävähaitteet on saatu tehokkaasti hallintaan, voidaan harkita annoksen nostamista uudelleen samojen annostasojen kautta kuin annosta pienennettäessä. Dabrafenibiannostus ei saa ylittää tasoa 150 mg kahdesti vuorokaudessa.

Jos dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmän käytön aikana esiintyy hoitoon liittyviä haittoja, molempien annosta on pienennettävä samanaikaisesti tai hoidot on keskeytettävä tai lopetettava. Poikkeustapaukset, joissa vain toisen valmisteen annoksen muuttaminen on tarpeen, on esitetty jäljempänä seuraavien haittojen yhteydessä: kuume, uveiitti, muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä (liittyy ensisijaisesti dabrafenibiin), vasemman kammion ejektiofraktion pieneminen, verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma ja interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti (liittyy ensisijaisesti trametinibiin).

Annosmuutoksia koskevat poikkeukset (kun vain toisen valmisteeseen annosta pienennetään) valikoitujen haittavaikutusten osalta

Kuume

Kun dabrafenibia käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa, dabrafenibihoito on keskeytettävä, jos potilaan ruumiinlämpö on $\geq 38,5$ °C (annoksen sovittaminen, ks. taulukko 2). Trametinibia on jatkettava samalla annoksella. Hoito kuumelääkkeillä, kuten ibuprofeenilla tai parasetamolilla on aloitettava. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Potilaan infektio-oireet ja -löydökset on arvioitava ja tarvittaessa hoidettava paikallisten hoitokäytäntöjen mukaan (ks. kohta 4.4).

Kun kuume on laskenut, dabrafenibi on aloitettava uudelleen asianmukaisten kuumetta ehkäisevien lääkkeiden kanssa, joko 1) samalla annoksella tai 2) tai yhtä annostasoa pienemmällä annoksella, jos kuume on toistuvaa ja/tai jos siihen on liittynyt muita vaikeita oireita, kuten nestehukkaa, verenpaineen laskua tai munuaisten vajaatoimintaa.

Uveiitti

Annosta ei tarvitse muuttaa uveitiin takia, jos silmätulehdus saadaan pidettyä hallinnassa tehokkailla paikallishoidoilla. Jos uveiitti ei reagoi paikalliseen silmähoitoon, dabrafenibihoito on tauotettava, kunnes silmätulehdus on parantunut, ja aloitettava uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa dabrafenibin kanssa (ks. kohta 4.4).

Muut RAS-mutaatiopositiiviset syövät kuin ihosyöpä

Hyötyjä ja riskejä on punnittava ennen dabrafenibihoiton jatkamista, jos potilaalla on muu RAS-mutaatiopositiivinen syöpä kuin ihosyöpä. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa dabrafenibin kanssa.

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Jos dabrafenibia käytetään yhdistelmähoitona trametinibin kanssa ja jos potilaalla todetaan > 10 %:n absoluuttinen vasemman kammion ejektiofraktion lasku lähtötasoon verrattuna ja ejektiofraktio alittaa hoitolaitoskohtaisen viitealueen alarajan, katso trametinibin annosmuutosohjeet trametinibin valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.2). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa trametinibin kanssa.

Verkkokalvon laskimotukos ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma

Jos potilas ilmoittaa uusista näköhäiriöistä, kuten keskeisen näön heikkenemisestä, näön hämärtymisestä tai näön menetyksestä, milloin tahansa dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoiton aikana, katso trametinibin annosmuutosohjeet trametinibin valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.2). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa trametinibin kanssa vahvistetun verkkokalvon laskimotukoksen tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauman takia.

Interstiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Jos dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saavalla potilaalla epäillään kliinisten tutkimusten aikana interstiaalista keuhkosairautta tai pneumoniittia ja myös jos potilaalla on uusia tai eteneviä keuhko-oireita ja -löydöksiä, kuten yskää, hengenahdistusta, hypoksiaa, nestettä keuhkopussissa tai infiltraatteja, katso trametinibin annosmuutosohjeet trametinibin valmisteyhteenvedosta (ks. kohta 4.2). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa trametinibin kanssa interstiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin takia.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa lievässä tai kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa. Vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta ei ole kliinistä tutkimustietoa, joten annoksen sovittamisen tarvetta ei voida arvioida (ks. kohta 5.2). Dabrafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, kun valmistetta käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse sovittaa lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaisesta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta ei ole kliinistä tutkimustietoa, joten annoksen sovittamisen tarvetta ei voida arvioida (ks. kohta 5.2). Dabrafenibi ja sen metaboliitit poistuvat elimistöstä ensisijaisesti metaboloitumalla maksassa ja erittymällä sappeen, joten kohtalainen ja vaikea maksan vajaatoiminta voivat suurentaa lääkeainealtistusta. Dabrafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta kohtalaisessa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, kun valmistetta käytetään ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa.

Erityisryhmät

Muut kuin kaukasialaista syntyperää olevat potilaat

Dabrafenibin turvallisuudesta ja tehosta muiden kuin kaukasialaista syntyperää olevien potilaiden hoidossa on vain rajoitetusti tietoa. Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä ei havaittu merkittäviä eroja dabrafenibin farmakokinetiikassa aasialaisten ja kaukasialaista syntyperää olevien potilaiden välillä. Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa aasialaisille potilaille.

Iäkkäät

Aloitussannosta ei tarvitse sovittaa yli 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

Dabrafenibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten (alle 18-vuotiaiden) hoidossa ei ole vielä varmistettu. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeissa, joissa dabrafenibiä on annettu nuorille eläimille, on tullut esiin haittavaikutuksia, joita ei ole havaittu täysikasvuissa eläimillä (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Tafinlaria käytetään suun kautta. Kapselit on nieltävä kokonaisina veden kera. Niitä ei saa pureskella eikä avata eikä sekoittaa ruokaan tai juomiin dabrafenibin kemiallisen epästabiiliuden vuoksi.

On suositeltavaa, että dabrafenibiannokset otetaan joka päivä samaan aikaan noin 12 tunnin välein. Kun dabrafenibia ja trametinibia käytetään yhdistelmähoitona, kerran vuorokaudessa otettava trametinibiannos on otettava samaan aikaan joka päivä joko dabrafenibin aamuannoksen tai ilta-annoksen yhteydessä.

Dabrafenibiannos on otettava vähintään tuntia ennen ateriala tai vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen.

Jos potilas oksentaa, kun hän on ottanut dabrafenibiannoksen, hänen ei pidä ottaa annosta uudelleen, ja seuraava annos on otettava normaaliin aikaan.

Tiedot trametinibin antotavasta yhdistelmähoitossa dabrafenibin kanssa, ks. trametinibin valmisteyhteenveto.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun dabrafenibia annetaan yhdessä trametinibin kanssa, trametinibin valmisteyhteenvedon on perehdyttävä ennen hoidon aloittamista. Lisätiedot trametinibihoitoon liittyvistä varoituksista ja varotoimista, ks. trametinibin valmisteyhteenvedo.

BRAF V600 -testaus

Dabrafenibin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu villityypin BRAF-geeniä ilmentävän melanooman eikä villityypin BRAF-geeniä ilmentävän ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Dabrafenibia ei pidä käyttää, jos potilaalla on villin tyyppin BRAF-geeniä ilmentävä melanooma tai villityypin BRAF-geeniä ilmentävä ei-pienisoluisen keuhkosityöpä (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoito melanoomapotilailla, joiden tauti on edennyt BRAF-estäjähoidon aikana

Tietoja on rajallisesti potilaista, jotka käyttävät dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää ja joiden tauti on edennyt aiemman BRAF-estäjähoidon aikana. Nämä tiedot osoittavat yhdistelmähoidon tehon olevan heikompi tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.1). Tämän vuoksi on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ennen yhdistelmähoidon käyttämistä aiemmin BRAF-estäjähoitoa saaneessa populaatiossa. Hoitojen eri järjestyksiä BRAF-estäjähoidon aikana tapahtuneen etenemisen jälkeen ei ole tutkittu.

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmähoito potilailla, joilla on aivometastaaseja

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu potilailla, joilla on BRAF V600 -mutaatiopositiivinen, aivometastaaseja aiheuttanut melanooma.

Uudet maligniteetit

Uusia maligniteetteja (ihomaligniteetteja ja muita maligniteetteja) saattaa esiintyä, kun dabrafenibia käytetään ainoana hoitona tai yhdessä trametinibin kanssa.

Ihon okasolusyöpä

Ihon okasolusyöpää (mukaan lukien keratoakantooma) on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet dabrafenibia ainoana hoitona tai yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa MEK115306 ja MEK116513 leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa sairastavilla potilailla ihon okasolusyöpää esiintyi 10 %:lla (22/211) dabrafenibia monoterapiana saaneista potilaista ja 18 %:lla (63/349) vemurafenibia monoterapiana saaneista potilaista. Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa melanoomaa tai edennyttä ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla ihon okasolusyöpää esiintyi 2 %:lla (19/1076) dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saaneista potilaista. MEK115306-tutkimuksessa keskimääräinen aika ihon okasolusyövän ensimerkeistä diagnoosiin oli yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä 223 vuorokautta (vaihteluväli 56–510 vuorokautta) ja dabrafenibia ainoana hoitona saaneiden ryhmässä 60 vuorokautta (vaihteluväli 9–653 vuorokautta). Melanooman liitännäishoitoa koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa BR115532 (COMBI-AD) ihon okasolusyöpä ilmaantui 1 %:lle (6/435) dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saaneista potilaista, ja 1 %:lle (5/432) lumelääkettä saaneista potilaista. Mediaaniaika ihon okasolusyövän ensimmäiseen ilmaantumiseen oli liitännäishoitotutkimuksen yhdistelmähoitoryhmässä noin 18 viikkoa ja lumelääkeryhmässä 33 viikkoa.

Dermatologinen tutkimus tulisi tehdä ennen dabrafenibihoitoa aloittamista ja kuukausittain hoidon aikana sekä kuuden kuukauden ajan ihon okasolusyövän hoidon jälkeen. Seuranta on jatkettava kuuden kuukauden ajan dabrafenibihoitoa lopettamisen jälkeen tai kunnes aloitetaan jokin muu syöpälääkitys.

Ihon okasolusyöpä poistetaan. Dabrafenibihoitoa tai dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoa jatketaan annostusta muuttamatta. Potilaita on kehoitettava ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos uusia ihomuutoksia ilmaantuu.

Uusi primaarimelanooma

Uusia primaarimelanoomia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa dabrafenibihoitoa saaneilla potilailla. Leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa nämä tapaukset todettiin viiden ensimmäisen dabrafenibimonoterapiakuukauden aikana. Uusi primaarimelanooma voidaan poistaa leikkauksella eikä hoidon muuttamista vaadita. Ihomuutoksia on seurattava samalla tavoin kuin ihon okasolusyövän yhteydessä on kuvattu.

Muu syöpäsairaus kuin ihosyöpä

In vitro -tutkimuksissa on havaittu mitogeenien aktivoiman proteiinikinaasin (MAP-kinaasin) signaalinnin paradoksaalista aktivoitumista villityypin BRAF-geeniä ilmentävissä soluissa, joissa oli RAS-mutaatioita, kun solut altistettiin BRAF:n estäjille. Tämä voi lisätä muiden syöpien kuin ihosyövän riskiä dabrafenibialtistuksen yhteydessä (ks. kohta 4.8), kun potilaalla on RAS-mutaatioita. RAS-mutaatioihin liittyviä syöpäsairauksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa toisen BRAF:n estäjän käytön yhteydessä (kroonista myelomonosyyttistä leukemiaa ja muualla kuin iholla esiintyvää levyepiteelikarsinoomaa pään ja kaulan alueella), käytettäessä dabrafenibia yksinään (haiman adenokarsinooma, sappiteiden adenokarsinooma) sekä dabrafenibin ja MEK:n estäjän, trametinibin, yhdistelmäkäytössä (kolorektaalisyöpä, haimasyöpä).

Ennen hoidon aloittamista potilaalle on tehtävä pään ja kaulan alueen tutkimus, johon kuuluu ainakin suun limakalvon silmämääräinen tarkastelu ja imusolmukkeiden tunnustelu, sekä rintakehän/vatsan alueen tietokonetomografiatutkimus (TT). Hoidon aikana potilaita on seurattava kliinisen tilan mukaan. Kolmen kuukauden välein tehtävä pään ja kaulan tutkimus ja kuuden kuukauden välein tehtävä rintakehän/vatsan alueen tietokonetomografiatutkimus saattavat olla tarpeen. Peräaukon tutkimus sekä gynekologinen sisätutkimus tulisi tehdä ennen hoidon aloittamista, hoidon päättyessä tai aina, kun se on kliinisesti perusteltua. Täydellinen verenkuvaa ja veren kemialliset tutkimukset tulee määrittää kliinisen tilan mukaan.

Dabrafenibihoiton hyötyjä ja riskejä on arvioitava ennen hoidon aloittamista potilailla, joilla on aiemmin ollut tai joilla parhaillaan on RAS-mutaatioihin liittyvä syöpä. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoidossa dabrafenibin kanssa.

Kun dabrafenibihoito lopetetaan, muiden kuin ihon sekundaaristen/uusiutuvien pahanlaatuisten kasvaimien ilmaantumisesta on seurattava 6 kuukauden ajan tai kunnes toinen anti-neoplastinen hoito aloitetaan. Poikkeavat löydökset on hoidettava hoitokäytännön mukaisesti.

Verenvuoto

Metastasoitunutta tai leikkaukseen soveltumatonta melanoomaa koskevissa vaiheen III tutkimuksissa ja ei-pienisoluisista keuhkosyöpää koskevassa vaiheen II tutkimuksessa dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa käyttäneillä potilailla on esiintynyt verenvuototapahtumia, joihin on kuulunut myös merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja (ks. kohta 4.8). Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenveto (ks. kohta 4.4).

Näön heikkeneminen

Kliinisissä tutkimuksissa silmäoireita, kuten uveiittia, iridosykliittiä ja iriittiä, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet dabrafenibia ainoana hoitona ja yhdessä trametinibin kanssa. Mahdollisten silmäoireiden (kuten näön muutosten, valonarkuuden ja silmäkivun) esiintymistä on tarkkailtava rutiinimaisesti hoidon aikana.

Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen uveitiin hoidossa, mikäli paikallishoidot ovat riittäviä hillitsemään silmätulehdusta. Mikäli silmän paikallishoidolla ei saada riittävää vastetta uveitiin hoidolle, dabrafenibihoito keskeytetään kunnes silmätulehdusoireet ovat hävinneet. Dabrafenibihoitoa voidaan tällöin jatkaa yhden annostason laskulla. Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa dabrafenibin kanssa uveittidiagnoosin jälkeen.

Verkkokalvon laskimotukoksia ja verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumia saattaa esiintyä dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitossa. Ks. trametinibin valmisteyhteenvedo (ks. kohta 4.4). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa trametinibin kanssa verkkokalvon laskimotukos- tai verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaumadiagnoosin jälkeen.

Kuume

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu kuumetta, kun dabrafenibia on käytetty ainoana hoitona tai yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa dabrafenibia ainoana hoitona saaneista potilaista 1 %:lla esiintyi vakavia kuumetapahtumia, joihin ei liittynyt infektiota. Tällaisiksi tapahtumiksi todettiin kuume, johon liittyi voimakkaita vilunväristyksiä, nestehukkaa, verenpaineen laskua ja/tai prerenaalisen syyn aiheuttamaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden munuaiset olivat toimineet normaalisti lähtötilanteessa (ks. kohta 4.8). Nämä vakavat kuumetapahtumat, joihin ei liittynyt infektiota, ilmaantuivat yleensä ensimmäisen dabrafenibihoitokuukauden aikana. Potilaat, joilla vakavia ei-infektioperäisiä kuumetapahtumia esiintyi, reagoivat hyvin hoidon keskeyttämiseen ja/tai annoksen pienentämiseen ja tukihoidotoimenpiteisiin.

Kuumeen ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat suurempia yhdistelmähoitossa. Leikkauksen soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa sairastavilla potilailla MEK115306-tutkimuksen yhdistelmähoitoryhmässä kuumetta ilmoitettiin 57 %:lla (119/209) potilaista, ja 7 %:lla kyseessä oli 3. vaikeusaste. Dabrafenibia ainoana hoitona saaneiden ryhmässä kuumetta ilmoitettiin 33 %:lla (69/211) potilaista, ja 2 %:lla kyseessä oli 3. vaikeusaste. Vaiheen II tutkimuksessa BRF113928 potilailla, jotka sairastivat edennyttä ei-pienisoluista keuhkosyöpää, kuumeen ilmaantuvuus ja vaikeusaste kasvoivat hieman kun dabrafenibia käytettiin yhdistelmähoitona trametinibin kanssa (48 %, 3 %:lla 3. vaikeusaste) verrattuna dabrafenibin käyttöön ainoana lääkkeenä (39 %, 2 %:lla 3. vaikeusaste). Melanooman liitännäishoitoa koskeneessa vaiheen III tutkimuksessa BRF115532 dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saaneille potilaille kuumetta ilmaantui useammin ja se oli vaikeampaa (67 %; 6 %:lla 3./4. vaikeusaste) kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (15 %; < 1 %:lla 3. vaikeusaste).

Dabrafenibia yhdistelmähoitona trametinibin kanssa saaneilla leikkauksen soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa sairastavilla potilailla, joille ilmaantui kuumetta, noin puolet kuumetapahtumista ilmaantui ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja noin kolmasosalla tapahtumia oli vähintään kolme.

Dabrafenibihoito on keskeytettävä, jos potilaan ruumiinlämpö on $\geq 38,5$ °C (annoksen sovittaminen, ks. taulukko 2). Potilaan infektio-oireet ja -löydökset on arvioitava. Kuumeen laskettua dabrafenibin käyttö voidaan aloittaa uudelleen kuumetta ehkäisevien tulehduskipulääkkeiden tai parasetamolien kanssa. Oraalisten kortikosteroidien käyttöä on harkittava tapauksissa, joissa kuumelääkkeet ovat riittämättömiä. Jos kuumeeseen liittyy muita vaikeita oireita tai löydöksiä, dabrafenibihoitoa on jatkettava kuumeen laskettua pienemmällä annoksella ja jos se on kliinisesti tarpeen (ks. kohta 4.2). Trametinibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa dabrafenibin kanssa.

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen / vasemman kammion toimintahäiriö

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitona on todettu pienentävän vasemman kammion ejektiofraktiota (ks. kohta 4.8). Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenvedo (ks. kohta 4.4). Dabrafenibin annosta ei tarvitse muuttaa yhdistelmähoitossa trametinibin kanssa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa on todettu < 1 %:lla dabrafenibilla hoidetuista potilaista ja ≤ 1 %:lla dabrafenibia trametinibin kanssa yhdistelmähoitona saaneista potilaista. Tapauksiin liittyi yleensä kuumetta ja nestehukkaa ja potilaat reagoivat hyvin hoidon keskeyttämiseen ja tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin. Granulomatoottista nefriittiä on raportoitu (ks. kohta 4.8). Potilaan seerumin kreatiniinia on säännöllisesti seurattava hoidon aikana. Jos kreatiniiniarvo nousee, potilaan kliininen tila saattaa vaatia dabrafenibihoidon keskeyttämistä. Dabrafenibia ei ole tutkittu munuaisten vajaatoiminnassa (kreatiniini > 1,5 x ULN), joten varovaisuutta on noudatettava näillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Maksaan liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksaan kohdistuvia haittatapahtumia, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa saavien potilaiden maksan toimintaa on seurattava neljän viikon välein kuuden kuukauden ajan trametinibihoidon aloittamisen jälkeen. Maksa-arvojen seuranta voidaan jatkaa myös tämän jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenvedo.

Hypertensio

Verenpaineen nousua on raportoitu dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitona aikana sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut kohonnut verenpaine, että potilailla, joiden verenpaine on ollut normaali (ks. kohta 4.8). Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenvedo.

Interstitiaalinen keuhkosairaus/pneumoniitti

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta ja pneumoniittia, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa. Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.4. Jos dabrafenibia käytetään yhdessä trametinibin kanssa, dabrafenibihoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella.

Ihottuma

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu ihottumaa noin 24 %:lla potilaista, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Suurimmassa osassa näistä tapauksista ihottuman vaikeusaste oli 1 tai 2, eikä se vaatinut hoidon keskeyttämistä eikä annoksen pienentämistä. Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.4.

Rabdomyolyyysi

Rabdomyolyyysia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa (ks. kohta 4.8). Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.4.

Haimatulehdus

Haimatulehdusta on raportoitu < 1 %:lla dabrafenibia ainoana hoitona tai trametinibin kanssa yhdistelmähoitona saaneista leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa koskevien kliinisten tutkimusten potilaista ja noin 4 %:lla potilaista jotka saivat dabrafenibia yhdistelmähoitona trametinibin kanssa ei-pienisoluisia keuhkosityöpää koskevassa kliinisessä tutkimuksessa. Yksi näistä tapahtumista ilmaantui metastasoitunutta melanoomaa sairastavan potilaan ensimmäisenä dabrafenibihoitopäivänä ja uusiutui, kun hoito aloitettiin uudelleen pienemmällä annoksella. Melanooman liittämissä hoitoa koskevassa tutkimuksessa haimatulehdusta ilmoitettiin < 1 %:lla (1/435) dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saaneista potilaista, eikä yhdelläkään lumelääkettä saaneella potilaalla. Selittämätön vatsakipu on tutkittava heti, ja seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, kun dabrafenibihoito aloitetaan uudelleen haimatulehdusepisodin jälkeen.

Syvä laskimotukos/keuhkoembolia

Keuhkoembolioita tai syviä laskimotukoksia saattaa esiintyä, kun dabrafenibia käytetään yhdessä trametinibin kanssa. Jos potilaalla ilmenee keuhkoembolian tai syvän laskimotukoksen oireita, kuten hengenahdistusta, rintakipua tai käsivarren tai jalan turvotusta, hänen on hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Trametinibi- ja dabrafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on henkeä uhkaava keuhkoembolia.

Ruoansulatuselimistö

Koliittia ja ruoansulatuskanavan perforaatioita (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) on raportoitu dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa käyttäneillä potilailta (ks. kohta 4.8). Lisätiedot, ks. trametinibin valmisteyhteenvedo (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkkeiden vaikutukset dabrafeniiniin

Dabrafenibi on CYP2C8:n ja CYP3A4:n substraatti. Näiden entsyymien voimakkaiden induktoreiden käyttöä on vältettävä, mikäli mahdollista, sillä ne voivat heikentää dabrafenibin tehoa (ks. kohta 4.5).

Dabrafenibin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Dabrafenibi on metaboloivien entsyymien induktori, mikä saattaa heikentää monien yleisesti käytettyjen lääkeaineiden tehoa (ks. esimerkkejä kohdasta 4.5). Siksi on välttämätöntä tehdä lääkitysarvio dabrafenibihoitoa aloitettaessa. Dabrafenibin yhteiskäyttöä on yleensä syytä välttää sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat tiettyjen metaboloivien entsyymien tai kuljetusproteiinien (ks. kohta 4.5) herkkiä substraatteja, ellei tehon seuranta ja annoksen sovittaminen ole mahdollista.

Dabrafenibin anto samanaikaisesti varfariinin kanssa vähentää altistumista varfariinille. Varovaisuutta on syytä noudattaa ja ylimääräisiä INR (International Normalised Ratio) -määrityksiä suositellaan, kun dabrafenibia käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa ja kun dabrafenibihoito lopetetaan (ks. kohta 4.5).

Dabrafenibin anto samanaikaisesti digoksiinin kanssa saattaa vähentää altistumista digoksiinille. Varovaisuutta on noudatettava ja digoksiinin lisäseurantaa suositellaan, kun digoksiinia (kuljetussubstraatti) käytetään samanaikaisesti dabrafenibin kanssa ja kun dabrafenibihoito lopetetaan (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutus dabrafeniiniin

Dabrafenibi on metaboloivien CYP2C8- ja CYP3A4-entsyymien substraatti, ja sen aktiiviset metaboliitit, hydroksidabrafenibi ja desmetyylidabrafenibi, ovat CYP3A4-entsyymin substraatteja. Siksi lääkeaineet, jotka ovat CYP2C8:n tai CYP3A4:n voimakkaita estäjiä, todennäköisesti suurentavat dabrafenibipitoisuuksia, ja näiden entsyymien voimakkaat induktorit puolestaan pienentävät dabrafenibipitoisuutta. Dabrafenibihoidon aikana on harkittava vaihtoehtoisten lääkkeiden käyttöä, mikäli mahdollista. Varovaisuutta on noudatettava, jos voimakkaita estäjiä (esim. ketokonatsolia, gemfibrosiilia, nefatsodonia, klaritromysiiniä, ritonaviiria, sakinaviiria, telitromysiiniä, itrakonatsolia, vorikonatsolia, posakonatsolia, atansanaviiria) annetaan dabrafenibihoidon aikana. Dabrafenibin ja CYP2C8:n tai CYP3A4:n voimakkaiden induktoreiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuisman (*Hypericum perforatum*)) yhteiskäyttöä on vältettävä.

Ketokonatsoli (CYP3A4:n estäjä) 400 mg kerran päivässä annettuna samanaikaisesti dabrafenibin kanssa suurensi dabrafenibin AUC-arvoa (71 %) ja C_{\max} -arvoa (33 %), kun dabrafenibin annostus oli 75 mg kahdesti päivässä, verrattuna tilanteeseen, kun dabrafenibia annetaan yksinään annostuksella 75 mg kahdesti päivässä. Näiden lääkkeiden samanaikainen anto suurensi hydroksidabrafenibin AUC-arvoa (82 %) ja desmetyylidabrafenibin AUC-arvoa (68 %). Karboksidabrafenibin AUC-arvo pieneni (16 %).

Gemfibrotsiili (CYP2C8:n estäjä) 600 mg kahdesti päivässä annettuna dabrafenibin kanssa suurensi dabrafenibin AUC-arvoa (47 %), kun dabrafenibin annostus oli 75 mg kahdesti päivässä, verrattuna tilanteeseen, kun dabrafenibia annettiin yksinään annostuksella 75 mg kahdesti päivässä. Dabrafenibin C_{\max} -arvo ei muuttunut samanaikaisessa annostelussa. Altistuminen dabrafenibin metaboliiteille ei muuttunut kliinisesti merkittävästi (≤ 13 %) gemfibrotsiilin vaikutuksesta.

Rifampisiini (CYP3A4:n/CYP2C8:n indusoija) 600 mg kerran päivässä annettuna yhdessä dabrafenibin 150 mg kahdesti päivässä kanssa aiheutti toistuvasti annostellun dabrafenibin C_{\max} -arvon (27%) ja AUC-arvon (34%) alenemisen. Hydroksidabrafenibin kohdalla ei havaittu merkittävää muutosta AUC-arvossa. Karboksidabrafenibin kohdalla AUC-arvo suureni 73% ja desmetyylidabrafenibin kohdalla AUC-arvo aleni 30%.

Toistuvasti annosteltu dabrafenibi 150 mg kahdesti päivässä, yhteiskäytössä pH-arvoa nostavan rabepratsolin 40 mg kerran päivässä kanssa aiheutti 3%:n suurenemisen AUC-arvossa ja 12%:n alenemisen dabrafenibin C_{\max} - arvossa. Näiden muutosten dabrafenibin AUC- ja C_{\max} -arvoissa ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. Lääkevalmisteiden, jotka muuttavat pH-arvoa ruoansulatuskanavan ylemmässä osassa (esim. protonopumpun estäjät, H_2 -reseptorin estäjät, antasidit), ei odoteta vähentävän dabrafenibin hyötyosuutta.

Dabrafenibin vaikutus muihin lääkkeisiin

Dabrafenibi on entsyymi-induktori, ja se lisää lääkeaineita metaboloivien entsyymien, kuten CYP3A4:n, CYP2C-entsyymien ja CYP2B6:n, ja mahdollisesti myös kuljetusproteiinien synteesiä. Tämä pienentää näiden entsyymien metaboloimien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa ja saattaa vaikuttaa myös joihinkin kuljetusproteiinien kuljettamiin lääkeaineisiin. Pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää näiden lääkeaineiden tehoa tai tehdä ne tehottomiksi. Näiden lääkeaineiden aktiivisten metaboliittien muodostuminen saattaa myös lisääntyä. Mahdollisia indusoituvia entsyymejä ovat CYP3A maksassa ja suolistossa, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja UGTt (glukuronidien konjugaatiosta vastaavat entsyymit). Kuljetusproteiini Pgp ja myös muut kuljetusproteiinit, kuten MRP-2, saattavat indusoitua. Rosuvastatiinilla tehdyn kliinisen tutkimuksen havaintojen perusteella OATP1B1/1B3- ja BCRP-kuljetusproteiinien induoituminen ei ole todennäköistä.

Dabrafenibi lisäsi CYP2B6- ja CYP3A4-entsyymien määrää annoksesta riippuvasti *in vitro*. Kliinisessä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksessa suun kautta otetun midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) C_{\max} -arvo pieneni 47 % ja AUC-arvo 65 %, kun sitä annettiin samanaikaisesti toistuvien dabrafenibiannosten kanssa.

Dabrafenibi annettuna 150 mg kahdesti päivässä yhdessä varfariinin kanssa pienensi S-varfariinin AUC-arvoa (37 %) ja R-varfariinin AUC-arvoa (33 %) verrattuna tilanteeseen, kun varfariinia annettiin yksinään. S-varfariinin C_{\max} -arvo suureni (18 %) ja R-varfariinin C_{\max} -arvo suureni (19 %).

Yhteisvaikutukset monien metaboloitumalla tai aktiivisen kuljetuksen kautta eliminoituvien lääkeaineiden kanssa ovat todennäköisiä. Näiden lääkkeiden käyttöä on vältettävä tai niiden käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos niiden terapeuttinen teho on potilaalle erittäin tärkeää eikä annoksen sovittamista ole helppo toteuttaa tehoa ja plasman lääkeainepitoisuuksia seuraamalla. Parasetamoliiniin liittyvien maksavaurioiden riskin epäillään suurenevan, jos potilaat saavat samanaikaisesti entsyymi-induktoreita.

Yhteisvaikutuksia voi todennäköisesti esiintyä hyvin monien lääkeaineiden kanssa, mutta niiden voimakkuus vaihtelee. Lääkeaineryhmiä, joihin dabrafenibi voi vaikuttaa, ovat muun muassa:

- Analgeetit (esim. fentanyyli, metadoni)
- Antibiootit (esim. klaritromysiini, doksisykliini)
- Syöpälääkkeet (esim. kabatsitakseli)
- Antikoagulantit (esim. asenokumaroli, varfariini, ks. kohta 4.4)
- Epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, primidoni, valproiinihappo)
- Psykoosilääkkeet (esim. haloperidoli)
- Kalsiuminestäjät (esim. diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini, verapamiili)
- Sydänglykosidit (esim. digoksiini, ks. kohta 4.4)
- Kortikosteroidit (esim. deksametasoni, metyyliprednisoloni)
- HIV-lääkkeet (esim. amprenaviiri, atatsanaviiri, darunaviiri, delavirdiini, efavirentsi, fosamprenaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri)
- Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (ks. kohta 4.6)
- Rauhoittavat lääkkeet (esim. diatsepaami, midatsolaami, tsolpideemi)
- Immunosuppressiiviset lääkkeet (esim. siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi)
- CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvat statiinit (esim. atorvastatiini, simvastatiini).

Induktio alkaa todennäköisesti, kun dabrafenibia on annettua toistuvina annoksina 3 vuorokauden ajan. Dabrafenibihoidon lopettamisen jälkeen induktiovaikutus häviää vähitellen, jolloin CYP3A4:n, CYP2B6:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n ja CYP2C19:n, UDP-glukuronosyyliitransferaasin (UGT) ja kuljetusproteiinien herkkien substraattien (esim. Pgp ja MRP-2) pitoisuudet saattavat suurentua. Potilaiden tilaa on seurattava haittavaikutusten varalta, ja näiden lääkeaineiden annosta voidaan joutua sovittamaan.

Dabrafenibi on vaikutusmekanisminsa perusteella CYP3A4:n estäjä *in vitro*. Ensimmäisinä hoitopäivinä saatetaan sen vuoksi havaita ohimenevä CYP3A4:n toiminnan estyminen.

Dabrafenibin vaikutukset muiden aineiden kuljetusjärjestelmiin

Dabrafenibi on ihmisen orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 ja BCRP estäjä *in vitro*. Kun 16 potilaalle annettiin kerta-annos rosuvastatiinia (kuljettajapolypeptidien OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP substraatti) samanaikaisesti toistuvien dabrafenibiannosten (150 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa, nousi rosuvastatiinin C_{max} -arvo 2,6-kertaiseksi, kun taas AUC-arvo muuttui vain minimaalisesti (7 %:n nousu). Rosuvastatiinin C_{max} -arvon nousulla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Käyttö yhdessä trametinibin kanssa

Trametinibin (2 mg kerran vuorokaudessa) ja dabrafenibin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) toistuva yhteiskäyttö ei aiheuttanut kliinisesti merkitseviä muutoksia trametinibin ja dabrafenibin C_{max} - ja AUC-arvoissa; dabrafenibin C_{max} -arvo nousi 16 % ja AUC-arvo nousi 23 %. Väestöfarmakokineettinen analyysi osoitti, että trametinibin biologisessa hyötyosuudessa havaittiin pieni lasku (mikä vastaa AUC-arvon 12 %:n laskua), käytettäessä trametinibia yhdessä dabrafenibin eli CYP3A4-entsyymin indusoijan kanssa.

Dabrafenibin käyttö yhdessä trametinibin kanssa, ks. dabrafenibin ja trametinibin valmisteyhteenvedoista lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia koskevat kohdat 4.4 ja 4.5.

Ruoan vaikutus dabrafenibiin

Potilaiden on otettava ainoana hoitona tai yhdessä trametinibin kanssa käytettävä dabrafenibi vähintään tunti ennen ateriala tai kaksi tuntia aterian jälkeen, sillä ruoka vaikuttaa dabrafenibin imeytymiseen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 4 viikkoa dabrafenibihoidon päättymisen jälkeen ja 4 kuukautta viimeisen trametinibiannoksen jälkeen, kun trametinibia käytetään yhdessä dabrafenibin kanssa. Dabrafenibi saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, joten vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää, kuten estemenetelmää, on käytettävä (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja dabrafenibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ja alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia, myös epämuodostumia aiheuttavia, vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Dabrafenibia ei pidä antaa raskaana oleville naisille, paitsi jos hoidon odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen sikiölle aiheutuva vaara. Jos potilas tulee raskaaksi dabrafenibihoidon aikana, hänelle on kerrottava mahdollisesta sikiöön kohdistuvasta vaarasta. Dabrafenibin ja trametinibin yhteiskäyttö, ks. trametinibin valmisteyhteenveto (ks. kohta 4.6).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dabrafenibi ihmisen rintamaitoon. Monet lääkeaineet erittyvät ihmisen rintamaitoon, joten äidinmaitoa saavaan lapseen kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko dabrafenibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ihmistä koskevia tietoja ei ole dabrafenibin käytöstä ainoana hoitona tai yhdistelmähoitona trametinibin kanssa. Dabrafenibi saattaa heikentää miehen ja naisen hedelmällisyyttä, sillä eläinkokeissa on havaittu urosten ja naaraiden sukupuolielimiin kohdistuvia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Dabrafenibia ainoana hoitona tai yhdessä trametinibin kanssa käyttäville miespotilaille on kerrottava mahdollisesta siittiötuotannon vähenemisestä, joka voi olla pysyvää. Katso lisätietoja trametinibin valmisteyhteenvedosta (kohta 4.6) kun dabrafenibiä käytetään yhdessä trametinibin kanssa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dabrafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaan kliininen tila ja dabrafenibin haittavaikutusprofiili on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä selviytyä harkintakykyä ja motorisia tai kognitiivisia taitoja vaativista tehtävistä. Potilaille on kerrottava, että mahdollinen väsymys ja silmäoireet voivat vaikuttaa näihin toimintoihin.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Dabrafenibimonoterapian turvallisuus perustuu viiteen kliniseen tutkimukseen osallistuneiden 578 potilaan yhdistettyyn turvallisuuspopulaatioon. BRAF V600 mutatoitunutta leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta melanoomaa sairastavat potilaat saivat dabrafenibia 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Yleisimpiä (esiintymistiheys $\geq 15\%$) dabrafenibin haittavaikutuksia olivat hyperkeratoosi, päänsärky, kuume, nivelkipu, väsymys, pahoinvointi, papillooma, hiustenlähtö, ihottuma ja oksentelu.

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmän turvallisuutta on arvioitu 1076 potilaan yhdistettyjen turvallisuustietojen perusteella. Potilaat saivat 150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa ja 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa BRAF V600 mutatoituneen leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen melanooman, tai leikkauksella kokonaan poistetun asteen III BRAF V600 mutatoituneen melanooman (liitännäishoito), tai edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Näistä 559 potilasta sai yllä mainittua yhdistelmähoitoa BRAF V600 mutatoituneen melanooman hoitoon kahdessa satunnaistetussa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa MEK115306 (COMBI-d) ja MEK116513 (COMBI-v). 435 potilasta sai yllä mainittua yhdistelmähoitoa leikkauksella kokonaan poistetun asteen III BRAF V600 mutatoituneen melanooman liitännäishoitoon satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa BR115532 (COMBI-AD), ja 82 potilasta BRAF V600 mutatoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon monikohorttisessa, ei-satunnaistetussa vaiheen II tutkimuksessa BR113928 (ks. kohta 5.1).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (esiintymistiheys $\geq 20\%$) dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidossa olivat: kuume, väsymys, pahoinvointi, vilunväristykset, päänsärky, ripuli, oksentelu, nivelkipu ja ihottuma.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on järjestetty elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Dabrafenibia ainoana lääkkeenä saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset yhdistetyssä turvallisuuspopulaatioissa (n = 578)

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Hyvin yleinen	Papillooma
	Yleinen	Ihon okasolusyöpä
		Seborrooinen keratoosi
		Akrokordoni (ihopolyyppi)
Melko harvinainen	Tyvisolusyöpä	
Melko harvinainen	Uusi primaarimelanooma	
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Heikentynyt ruokahalu
	Yleinen	Hypofosfatemia
		Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
Silmät	Melko harvinainen	Uveiitti

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
		Oksentelu
		Ripuli
	Yleinen	Ummetus
	Melko harvinainen	Haimatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Hyperkeratoosi
		Hiustenlähtö
		Ihottuma
		Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia
	Yleinen	Kuiva iho
		Kutina
		Aktiininen keratoosi
		Ihomuutokset
		Punoitus
		Valoherkkyysreaktio
Melko harvinainen	Pannikuliitti	
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu
		Lihaskipu
		Raajakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta
		Munuaistulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Kuume
		Väsytys
		Vilunväristykset
		Voimattomuus
	Yleinen	Influenssan kaltainen sairaus

Taulukko 4 Dabrafenibia ja trametinibia ja yhdistelmähoitona saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa tutkimuksissa MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 ja BRF115532 (n = 1076)

Elinjärjestelmä	Yleisyys (kaikki vaikeusasteet)	Haittavaikutukset
Infektiot	Hyvin yleinen	Nenänielutulehdus
	Yleinen	Virtsatieinfektio
		Selluliitti
		Karvatupen tulehdus
		Kynnenvierustulehdus
		Märkärakkulainen ihottuma
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Ihon okasolusyöpä ^b
		Papillooma ^c
		Seborrooinen keratoosi
	Melko harvinainen	Uusi primaarimelanooma ^d
		Ihopolyypit
Veri ja imukudos	Yleinen	Neutropenia
		Anemia
		Trombosytopenia
		Leukopenia

Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys ^e
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen
	Yleinen	Nestehukka
		Hyponatremia
		Hypofosfatemia
		Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
		Huimaus
Silmät	Yleinen	Näön hämärtyminen
		Näön heikkeneminen
		Uveiitti
	Melko harvinainen	Korioretinopatia
		Verkkokalvon irtauma
		Turvotus silmäkuopan ympärillä
Sydän	Yleinen	Ejektiofraktion pieneneminen
	Melko harvinainen	Bradykardia
	Tuntematon	Myokardiitti
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Hypertensio
		Verenvuoto ^f
	Yleinen	Hypotensio
		Lymfedeema
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Yskä
	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Pneumoniitti
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Vatsakipu ^g
		Ummetus
		Ripuli
		Pahoinvointi
		Oksentelu
	Yleinen	Suun kuivuus
		Suutulehdus
	Melko harvinainen	Haimatulehdus
		Koliitti
Harvinainen		Ruoansulatuskanavan perforaatio
Iho ja ihonalainen kudος	Hyvin yleinen	Ihon kuivuus
		Kutina
		Ihottuma
		Punoitus ^h
	Yleinen	Aknetyyppinen ihottuma
		Aktiininen keratoosi
		Yöhikoilu
		Hyperkeratoosi
		Hiustenlähtö
		Kämmenten ja jalkapohjien erytrodysestesia
		Ihomuutokset
		Voimakas hikoilu
		Pannikuliitti
		Ihon fissuurat
Valoherkkyysreaktio		

Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu
		Lihaskipu
		Raajakipu
		Lihasspasmit ⁱ
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta
		Munuaistulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys
		Vilunväristykset
		Voimattomuus
		Perifeerinen edeema
		Kuume
		Influenssan kaltainen sairaus
	Yleinen	Limakalvotulehdus
		Kasvojen turvotus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonnut ALAT-arvo
		Kohonnut ASAT-arvo
	Yleinen	Kohonnut AFOS-arvo
		Kohonnut GGT-arvo
		Kohonnut veren kreatiiniinenaasiarvo

^a Turvallisuusprofiili tutkimuksesta MEK116513 on yleisluonteisesti samanlainen kuin tutkimuksesta MEK115306, seuraavin poikkeuksin: 1) Seuraavat hättävähaitat sijoittuivat korkeampaan yleisyysluokkaan kuin tutkimuksessa MEK115306: lihasspasmit (hyvin yleinen); munuaisten vajaatoiminta ja lymfedeema (yleinen); akuutti munuaisten vajaatoiminta (melko harvinainen). 2) Seuraavia hättävähaittoja ilmaantui MEK116513-tutkimuksessa, mutta ei MEK115306-tutkimuksessa: sydämen vajaatoiminta, vasemman kammion toimintahäiriö, interstitiaalinen keuhkosairaus (melko harvinainen). 3) Seuraavia hättävähaittoja ilmaantui MEK116513- ja BRF115532-tutkimuksissa, mutta ei MEK115306- ja BRF113928-tutkimuksissa: rhabdomyolyysi (melko harvinainen)

^b Ihon okasolusyöpä: Okasolusyöpä, ihon okasolusyöpä, okasolusyöpä *in situ* (Bowenin tauti) ja keratoakantooma

^c Papillooma, ihon papillooma

^d Pahanlaatuinen melanooma, metastasoitunut pahanlaatuinen melanooma, ja pinnallisesti leviävä asteen III melanooma

^e Sisältää lääkeyliherkkyyden

^f Eri alueiden verenvuodot, mukaan lukien kallonsisäinen verenvuoto ja kuolemaan johtava verenvuoto

^g Ylävatsakipu ja alavatsakipu

^h Eryteema, yleistynyt eryteema

ⁱ Lihasspasmit, lihasten ja luuston jäykkyys

Tärkeimpien hättävähaittojen kuvaus

Ihon okasolusyöpä

MEK115306-tutkimuksessa havaittiin, että ihon okasolusyöpää (mukaan lukien keratoakantooma tai sekamuotoisen keratoakantooman alatyypit) esiintyi 10 %:lla dabrafenibia ainoana hoitona saaneista potilaista ja noin 70 % näistä tapahtumista ilmaantui 12 ensimmäisen hoitoviikon aikana, mediaaninajan ollessa 8 viikkoa. Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa ihon okasolusyöpää esiintyi 2 %:lla dabrafenibia ja trametinibia yhdistelmähoitona saaneista potilaista ja tapahtumat ilmaantuivat myöhemmin kuin dabrafenibia ainoana hoitona saaneilla potilailla: mediaaninajan oli 18-31 viikkoa. Kaikki dabrafenibia ainoana hoitona saaneet potilaat ja kaikki yhdistelmähoitoa saaneet potilaat, joille ihon okasolusyöpä kehittyi, jatkoivat hoitoa ilman annosmuutoksia.

Uusi primaarimelanooma

Melanoomaa koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu uusia primaarimelanoomia, kun dabrafenibia on käytetty ainoana hoitona tai yhdessä trametinibin kanssa. Nämä hoidettiin poistamalla kasvain kirurgisesti, eivätkä ne vaatineet annostuksen muuttamista (ks. kohta 4.4). Ei-pienisoluista keuhkosyöpää koskevassa vaiheen II tutkimuksessa (BRF113928) ei raportoitu uusia primaarimelanoomia.

Muu pahanlaatuinen sairaus kuin ihosyöpä

MAP-kinaasisygnaloinnin aktivoituminen BRAF:n estäjille altistuneissa villityypin BRAF-soluissa voi lisätä muiden syöpien kuin ihosyövän riskiä, myös sellaisten, joissa esiintyy RAS-mutaatioita (ks. kohta 4.4). Muita syöpiä kuin ihosyöpää esiintyi 1 %:lla (6/586) dabrafenibihoitoa saaneista yhdistetyn turvallisuuspopulaation potilaista ja < 1 %:lla (8/1076) dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoa saaneista yhdistetyn turvallisuuspopulaation potilaista. Dabrafenibihoidon ja dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon yhteydessä on esiintynyt RAS-välitteisiä syöpäsairauksia. Potilaiden tilaa on seurattava kliinisen tarpeen mukaan.

Verenvuoto

Dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa saaneilla potilailla on esiintynyt verenvuototapahtumia, joihin on kuulunut myös merkittäviä verenvuototapahtumia ja kuolemaan johtaneita verenvuotoja. Ks. trametinibin valmisteyhtenveto.

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pieneneminen/vasemman kammion toimintahäiriö

Vasemman kammion ejektiofraktion pienenemistä raportoitiin 6 %:lla (65/1076) dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoa saaneista yhdistetyn turvallisuuspopulaation potilaista. Useimmat tapaukset olivat oireettomia ja korjautuvia. Dabrafenibin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joiden LVEF oli tutkimuskeskuksen oman viitealueen alarajan alapuolella. Dabrafenibia on käytettävä trametinibin kanssa varoen potilailla, joilla on sairauksia, jotka voivat heikentää vasemman kammion toimintaa. Ks. trametinibin valmisteyhtenveto.

Kuume

Kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu kuumetta, kun dabrafenibia on käytetty ainoana hoitona tai yhdessä trametinibin kanssa; kuumeen ilmaantuvuus ja vaikeusaste ovat suurempia yhdistelmähoidossa (ks. kohta 4.4). Dabrafenibia yhdistelmähoitona trametinibin kanssa saaneilla kuumepotilailla noin puolet kuumetapahtumista ilmaantui ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja noin kolmasosalla tapahtumia oli vähintään kolme. Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa 1 %:lla dabrafenibia ainoana hoitona saaneista potilaista esiintyi vakavia kuumetapahtumia, joihin ei liittynyt infektiota. Tällaisiksi tapahtumiksi todettiin kuume, johon liittyi voimakkaita vilunväristyksiä, nestehukkaa, verenpaineen laskua ja/tai prerenaalisen syyn aiheuttamaa akuuttia munuaisten vajaatoimintaa potilailla, joiden munuaiset olivat toimineet normaalisti lähtötilanteessa. Nämä vakavat kuumetapahtumat, joihin ei liittynyt infektiota, ilmaantuivat yleensä ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Potilaat, joilla vakavia ei-infektioperäisiä kuumetapahtumia esiintyi, reagoivat hyvin hoidon keskeyttämiseen ja/tai annoksen pienentämiseen ja tukihoidotoimenpiteisiin (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksaan liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu maksaan liittyviä haittatahtumia, kun dabrafenibia on käytetty yhdessä trametinibin kanssa. Ks. trametinibin valmisteyhtenveto.

Hypertensio

Verenpaineen nousua on raportoitu dabrafenibin ja trametinibin yhteiskäytön aikana sekä potilailla, joilla on aiemmin ollut kohonnut verenpaine, että potilailla, joiden verenpaine on ollut normaali. Verenpaine on mitattava hoitoa aloitettaessa, ja sitä on seurattava hoidon aikana, ja tarvittaessa hypertensio on pidettävä hallinnassa tavanomaisella hoidolla.

Nivelkipu

Nivelkipua raportoitiin hyvin yleisesti yhdistetyn turvallisuuspopulaation potilailla, jotka saivat dabrafenibia ainoana hoitona (25 %) sekä potilailla, jotka saivat dabrafenibia yhdessä trametinibin kanssa (25 %). Nivelkivun vaikeusasteluokka oli yleensä 1. tai 2., ja 3. asteen tapaukset olivat melko harvinaisia (< 1 %) eikä 4. asteen tapauksia raportoitu lainkaan.

Hypofosfatemia

Hypofosfatemiaa on raportoitu yleisesti dabrafenibia ainoana hoitona saaneilla yhdistetyn turvallisuuspopulaation potilailla (7 %) ja dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla (4 %). Noin puolet dabrafenibihoitoon liittyvistä tapauksista (4 %) ja 1 % dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoitoon liittyvistä tapauksista kuului vaikeusasteluokkaan 3.

Haimatulehdus

Dabrafenibihoitoa ja dabrafenibia yhdistelmähoitona trametinibin kanssa saaneilla potilailla on raportoitu haimatulehdusta. Selittämätön vatskipu on tutkittava heti, ja seerumin amylaasi- ja lipaasiarvot on tarkistettava. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, kun dabrafenibihoito aloitetaan uudelleen haimatulehdusepisodin jälkeen (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Kuumeeseen liittyvän prerenaalisen atsotemian aiheuttamaa munuaisten vajaatoimintaa tai granulomatoottista nefriittä esiintyi melko harvoin. Dabrafenibia ei kuitenkaan ole tutkittu potilailla, joilla oli munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniini > 1,5 x viitearvojen yläraja). Tällaisissa tapauksissa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Dabrafenibia ainoana hoitona saaneista yhdistetyn turvallisuuspopulaation potilaista (n = 578) 22 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 6 % oli vähintään 75-vuotiaita. Yli 65-vuotiailla potilailla esiintyi useammin haittavaikutuksia, jotka johtivat tutkimuslääkkeen annoksen pienentämiseen (22 %) tai hoidon keskeyttämiseen (39 %) kuin nuoremmilla (< 65-vuotiailla) potilailla (12 % ja 27 %). Lisäksi iäkkäillä potilailla esiintyi enemmän vakavia haittavaikutuksia (41 %) kuin nuoremmilla potilailla (22 %). Yleisesti hoidon tehossa ei havaittu eroja tämän ikäryhmän ja nuorempien potilaiden välillä.

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää saaneiden potilaiden yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa (n = 1076) 265 potilasta (25 %) oli \geq 65-vuotiaita ja 62 potilasta (6 %) \geq 75-vuotiaita. Haittatapahtuman kokeneiden potilaiden osuus oli kaikissa kliinisissä tutkimuksissa samaa luokkaa < 65 vuoden ikäisillä ja \geq 65 vuoden ikäisillä. Vakavia haittatapahtumia ja lääkevalmisteen käytön pysyvään lopettamiseen, annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen johtavia haittatapahtumia esiintyi todennäköisemmin \geq 65-vuotiailla potilailla kuin < 65-vuotiailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dabrafenibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksissa on annettava asianmukaista tukihoitoa ja potilaan tilaa on seurattava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE23

Vaikutusmekanismi

Dabrafenibi on RAF-kinaasien estäjä. BRAF:n onkogeeniset mutaatiot johtavat RAS/RAF/MEK/ERK-reitin konstitutiiviseen aktivaatioon. BRAF-mutaatioita on todettu hyvin usein spesifisissä syöpätyypeissä, myös noin 50 %:ssa melanoomista. Yleisin BRAF-mutaatio on V600E, jonka osuus melanoomaan liittyvistä BRAF-mutaatioista on noin 90 %.

Biokemiallisissa analyyseissä saadut prekliiniset tiedot osoittivat, että dabrafenibi estää BRAF-kinaaseja, joissa on aktivoivia mutaatioita kodonissa 600 (taulukko 5).

Taulukko 5 Dabrafenibin eri RAF-kinaaseja estävä teho

Kinaasi	Estävä pitoisuus (IC50) (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenibin osoitettiin estävän BRAF:sta alavirtaan toimivaa farmakodynaamista biomarkkeria (fosforyloitunutta ERK:ta), ja se esti solujen kasvua BRAF V600 -mutatoituneissa melanoomasolulinjoissa *in vitro* ja eläinkoemalleissa.

Potilailla, joilla oli BRAF V600 -mutaatiopositiivinen melanooma, dabrafenibi esti kasvaimen ERK:in fosforyloitumista lähtötilanteeseen verrattuna.

Käyttö yhdessä trametinibin kanssa

Trametinibi on palautuva, erittäin selektiivinen, mitogeenin aktivoiman solunulkoisen signaalin säätelykinaasi 1:n (MEK1:n) ja MEK2:n aktivaation ja kinaasiaktiivisuuden allosteerinen estäjä. MEK-proteiinit ovat ERK-kinaasin signalointireitin osia. Trametinibi ja dabrafenibi estävät siis kahta tämän reitin kinaasia (MEK ja RAF), ja tästä syystä yhdistelmä estää reittiä samanaikaisesti.

Trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmä on osoittanut rajoittavan kasvua BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa melanoomasolulinjoissa *in vitro* ja viivästyttää resistenssin kehittymistä *in vivo* BRAF V600 -mutaatiopositiivisissa melanoomaksenografeissa.

BRAF-mutaatiostatuksen määrittäminen

Ennen dabrafenibihoidon tai dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon aloittamista BRAF V600 -mutaation esiintyminen kasvaimessa on vahvistettava validoidulla testillä. Toisen ja kolmannen vaiheen kliinisiin tutkimuksiin valitut potilaat seulottiin määrittämällä kasvaimen BRAF V600 -mutaatiostatus keskitetysti BRAF-mutaatioanalyysillä viimeisimmästä käytettävissä olevasta kasvainnäytteestä. Primaarikasvain tai etäpesäkekohdan kasvain testattiin pelkästään tutkimuskäyttöön tarkoitetulla analyysillä. Tämä on alleelispesifinen polymeerasiketjureaktiotekniikkaan (PCR) perustuva testi, ja se tehdään DNA:sta, joka on eristetty formaliinifiksoidusta parafiiniin valetusta (FFPE) kasvainkudoksesta. Testi on kehitetty erityisesti erottamaan V600E- ja V600K-mutaatiot toisistaan. Tutkimukseen valittiin vain potilaita, joilla oli BRAF V600E- tai V600K-mutaatiopositiivinen kasvain.

Kaikki potilasnäytteet testattiin myöhemmin uudelleen käyttäen bioMerieux'n (bMx) validoitua THxID BRAF -testiä, jolla on CE-hyväksyntä. Tämä bMx:n THxID BRAF -testi on alleelispesifinen PCR, ja se tehdään DNA:sta, joka on eristetty formaliinilla kiinnitetystä parafiiniin valetusta (FFPE) kasvainkudoksesta. Testi on kehitetty tunnistamaan BRAF V600E ja V600K -mutaatiot erittäin suurella herkkyydellä (jopa 5 %:n V600E- ja V600K-sekvenssiä villityypin taustasekvenssistä, kun käytetään FFPE-kudoksesta eristettyä DNA:ta). Prekliinisissä ja kliinisissä tutkimuksissa, joissa on käytetty retrospektiivisiä kaksisuuntaisia Sangerin sekvensointimenetelmiä, on osoitettu, että testi tunnistaa matalammalla herkkyydellä myös harvinaisemmat BRAF V600D- ja V600E/K601E-mutaatiot. Prekliinisten ja kliinisten tutkimusten näytteet (n = 876), jotka oli THxID BRAF -testillä todettu mutaatiopositiviksi, sekvensoitiin myöhemmin vertailumenetelmällä, ja testin spesifisyys oli 94 %.

Kliininen teho ja turvallisuus

Leikkaukseen soveltumaton tai metastasoitunut melanooma

- Dabrafenibi yhdessä trametinibin kanssa

Potilaat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa

Trametinibin (2 mg kerran vuorokaudessa) ja dabrafenibin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmän suositusannosten tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahdessa vaiheen III tutkimuksessa ja yhdessä vaiheen I/II lisätutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli leikkauskelvoton tai metastasoitunut BRAF V600 -mutaatiopositivinen melanooma.

MEK115306 (COMBI-d):

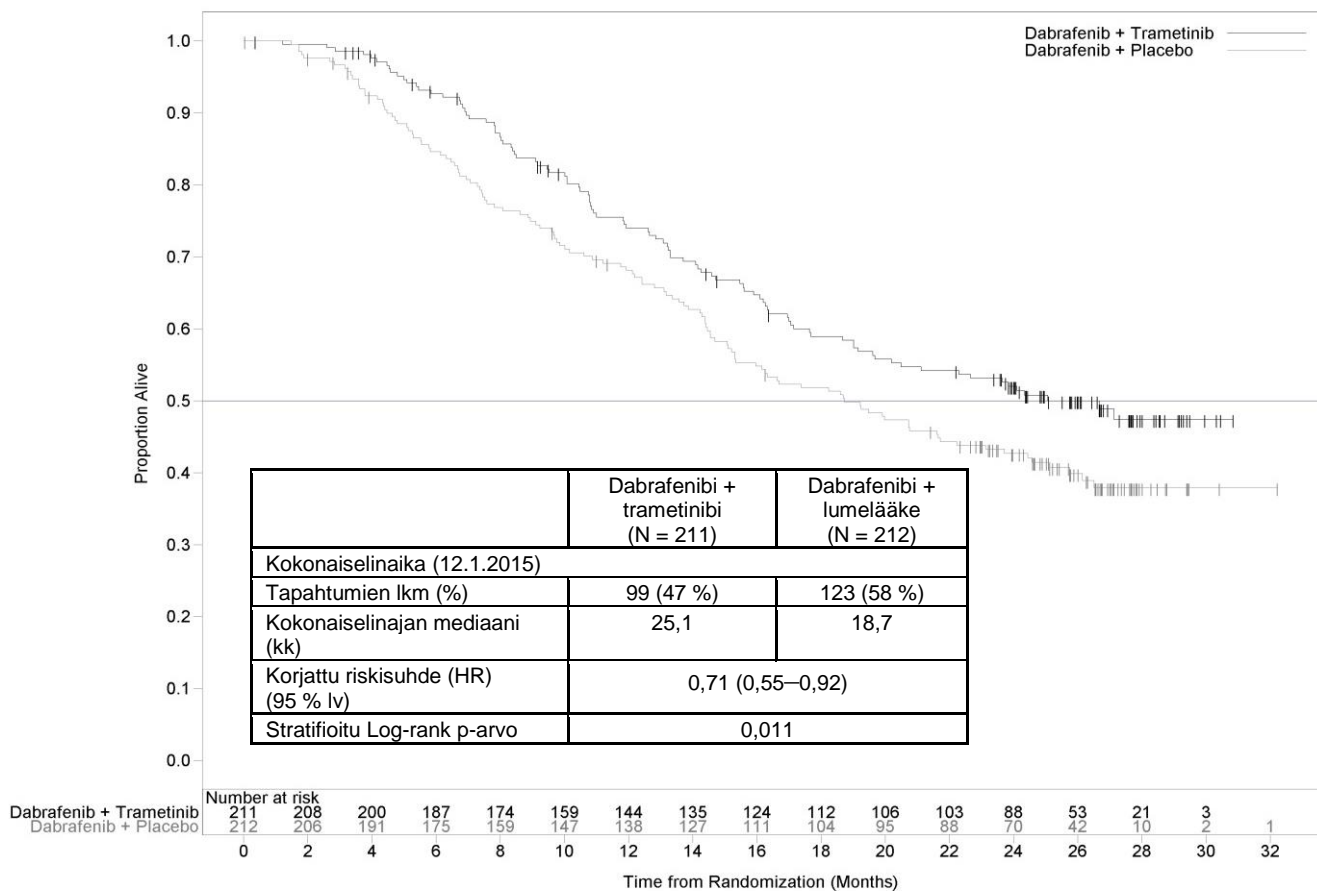
MEK115306 oli vaiheen III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää dabrafenibiin ja lumeeseen ensilinjan hoidossa tutkittavilla, joilla oli leikkauskelvoton (aste IIIC) tai metastasoitunut (aste IV) BRAF V600E/K -mutaatiopositivinen ihomelanooma. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemismvapaa elinaika ja tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika. Tutkittavat stratifioitiin laktaattidehydrogenaasiarvon (LDH) perusteella (> viitealueen yläraja [ULN] vs ≤ ULN) ja BRAF-mutaation perusteella (V600E vs V600K).

Yhteensä 423 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko yhdistelmähoitoa (N = 211) tai dabrafenibia (N = 212). Valtaosa tutkittavista oli kaukasialaista syntyperää (> 99 %) ja miehiä (53 %). Iän mediaani oli 56 vuotta (28 % oli ≥ 65-vuotiaita). Valtaosalla tutkittavista oli asteen IVM1c tauti (67 %). Lähtötilanteessa valtaosalla tutkittavista LDH-arvo oli ≤ ULN (65 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 (72 %) ja sisäelimet olivat affisioituneet (73 %). Valtaosalla tutkittavista oli BRAF V600E -mutaatio (85 %). Tutkimukseen ei otettu tutkittavia, joilla oli aivometastaaseja.

Lopullinen analyysi kokonaiselinajasta (12.1.2015) osoitti, että yhdistelmähoidossa kokonaiselinaika parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkkään dabrafenibihoitoon (kuva 1). Yhden vuoden (74 %) ja kahden vuoden (51 %) kokonaiselinajan arviot olivat yhdistelmähoitoryhmässä suuremmat (68 %) kuin dabrafenibimonoterapiaryhmässä (42 %).

Päivitetty kokonaiselinajan analyysi (15.2.2016) osoitti, että yhdistelmähoidossa kokonaiselinaika parani verrattuna pelkkään dabrafenibihoitoon. Kolmen vuoden kokonaiselinajan arvio oli yhdistelmähoitoryhmässä suurempi (44 %) kuin dabrafenibimonoterapiaryhmässä (32 %). Kokonaiselinajan mediaani oli yhdistelmähoitoryhmässä noin 8 kuukautta pidempi kuin dabrafenibimonoterapiaryhmässä (26,7 kuukautta vs. 18,7 kuukautta). Analyysin tulokset osoittivat lisäksi kuoleman riskin pienenemisen (HR = 0,75, 95 % lv: 0,58–0,96) alkuperäisen kokonaiselinajan analyysin kanssa yhdenmukaisesti.

Kuva 1 Kaplan–Meier-kuvaajat kokonaiselinajasta MEK115306-tutkimuksessa (ITT-populaatio)



Ensisijainen päätetapahtuma etenemisvapaa elinaika ja toissijainen päätetapahtuma kokonaisvasteprosentti (ORR) paranivat tilastollisesti merkitsevästi. Myös vasteen keston (DoR) havaittiin pitenevän (taulukko 6).

Taulukko 6 MEK115306-tutkimuksen tehoa osoittavat tulokset (COMBI-d)

Päätetapahtuma	Dabrafenibi + trametinibi (N = 211)	Dabrafenibi + lume (N = 212)	Dabrafenibi + trametinibi (N = 211)	Dabrafenibi + lume (N = 212)
Tiedonkeräyksen katkaisukohta	26.8.2013		12.1.2015	
Etenemisvapaa elinaika (PFS)^a				
Etenevä tauti tai kuolema, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
PFS-mediaani (kk) (95 % lv)	9,3 (7,7–11,1)	8,8 (5,9–10,9)	11,0 (8,0–13,9)	8,8 (5,9–9,3)
Riskisuhde (95 % lv)	0,75 (0,57–0,99)		0,67 (0,53–0,84)	
p-arvo	0,035		< 0,001	
Kokonaisvasteprosentti^b (95 % lv)	67 (59,9–73,0)	51 (44,5–58,4)	69 (61,8–74,8)	53 (46,3–60,2)
Kokonaisvasteprosenttien ero (95 % lv)	15 ^e (5,9–24,5)		15 ^e (6,0–24,5)	
p-arvo	0,0015		0,0014	
Vasteen kesto^c (kk)				
Mediaani (95 % lv)	9,2 ^d (7,4–NR)	10,2 ^d (7,5–NR)	12,9 (9,4–19,5)	10,6 (9,1–13,8)

a – Tutkijan arvioima

b – Kokonaisvasteprosentti = täydellinen vaste + osittainen vaste

c – Vasteen kesto

d – Ilmoitusajankohtana valtaosa ($\geq 59\%$) tutkijan arvioimista vasteista jatkui yhä

e – Kokonaisvasteprosenttien ero laskettiin pyöristämättömien kokonaisvasteprosenttitulosten perusteella

NR = Ei saavutettu

MEK116513 (COMBI-v):

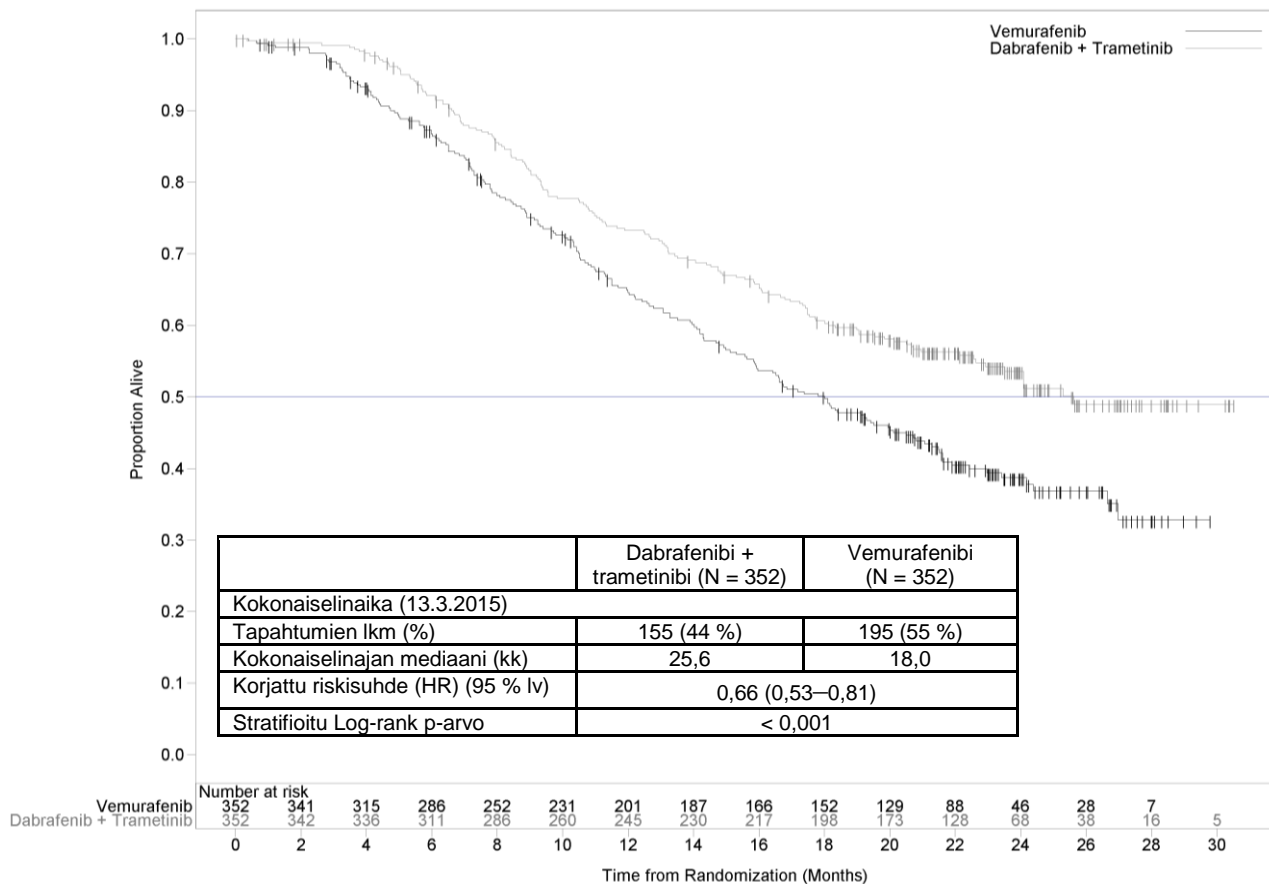
MEK116513 oli kaksiryhmäinen, satunnaistettu, avoin vaiheen III tutkimus, jossa verrattiin dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää pelkkään vemurafenibiin BRAF V600 -mutaatioposiivisessa leikkaukseen soveltumattomassa tai metastasoituneessa melanoomassa. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselinaika ja tärkeä toissijainen päätetapahtuma etenemisvapaa elinaika. Tutkittavat stratifioitiin laktaattidehydrogenaasiarvon (LDH) perusteella (> viitealueen yläraja [ULN] vs \leq ULN) ja BRAF-mutaation perusteella (V600E vs V600K).

Yhteensä 704 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko yhdistelmähoitoa tai vemurafenibia. Valtaosa tutkittavista oli kaukasialaista syntyperää (> 96 %) ja miehiä (55 %). Iän mediaani oli 55 vuotta (24 % oli ≥ 65 -vuotiaita). Valtaosalla tutkittavista oli asteen IVM1c tauti (yhteensä 61 %). Lähtötilanteessa valtaosalla tutkittavista LDH-arvo oli \leq ULN (67 %), ECOG-toimintakykyluokka 0 (70 %) ja sisäelimet olivat affisioituneet (78 %). Kaiken kaikkiaan 54 %:lla tutkittavista oli lähtötilanteessa < 3 tautialuetta. Valtaosalla tutkittavista oli BRAF V600E -mutaatioposiivinen melanooma (89 %). Tutkimukseen ei otettu tutkittavia, joilla oli aivometastaaseja.

Päivitetty kokonaiselinajan analyysi (13.3.2015) osoitti, että yhdistelmähoidossa kokonaiselinaika parani tilastollisesti merkitsevästi verrattuna pelkkään vemurafenibihoitoon (kuva 2). Yhdistelmähoidon yhden vuoden kokonaiselinajan arvio oli 72 % ja vemurafenibihoiton 65 %.

Päivitetty kokonaiselinajan analyysi (15.7.2016) osoitti, että yhdistelmähoidossa kokonaiselinaika parani verrattuna vemurafenibimonoterapiaan. Kolmen vuoden kokonaiselinajan arvio oli yhdistelmähoitoryhmässä 45 % ja vemurafenibimonoterapiaryhmässä 31 %. Kokonaiselinajan mediaani oli yhdistelmähoitoryhmässä noin 8 kuukautta pidempi kuin vemurafenibimonoterapiaryhmässä (26,1 kuukautta vs. 17,8 kuukautta). Analyysin tulokset osoittivat lisäksi kuoleman riskin pienenemisen (HR = 0,68, 95 % lv: 0,56–0,83) alkuperäisen kokonaiselinajan analyysin kanssa yhdenmukaisesti.

Kuva 2 Kaplan–Meier-kuvaajat MEK116513-tutkimuksen päivitetystä kokonaiselinajan analyysistä



Toissijaiset päätetapahtumat etenemisvapaa elinaika ja kokonaisvasteprosentti paranivat tilastollisesti merkitsevästi. Myös vasteen keston havaittiin pitenevän (taulukko 7).

Taulukko 7 MEK116513-tutkimuksen tehoa osoittavat tulokset (COMBI-v)

Päätetapahtuma	Dabrafenibi + trametinibi (N = 352)	Vemurafenibi (N = 352)
Etenemisvapaa elinaika (PFS)		
Etenevä tauti tai kuolema, n (%)	166 (47)	217 (62)
PFS-mediaani (kk) (95 % lv)	11,4 (9,9–14,9)	7,3 (5,8–7,8)
Riskisuhde (95 % lv)	0,56 (0,46–0,69)	
p-arvo	< 0,001	
Kokonaisvasteprosentti (95 % lv)	226 (64) (59,1–69,4)	180 (51) (46,1–56,8)
Kokonaisvasteprosenttien ero (95 % lv)	13 (5,7–20,2)	
p-arvo	0,0005	
Vasteen kesto (kk)		
Mediaani (95 % lv)	13,8 (11,0–ei saavutettu)	7,5 (7,3–9,3)

Aikaisempi BRAF-estäjähoito

Tietoja on rajallisesti potilaista, jotka käyttävät dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmää ja joiden tauti on edennyt aiemman BRAF-estäjähoidon aikana.

BRF113220-tutkimuksen B-osaan kuului kohortti, jonka 26 potilaalla tauti oli edennyt BRAF-estäjähoidon aikana. Trametinibin (2 mg kerran vuorokaudessa) ja dabrafenibin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmällä oli rajallisesti kliinistä aktiivisuutta potilailla, joiden tauti oli edennyt BRAF-estäjähoidon aikana. Tutkijan arvioima vahvistettu vasteprosentti oli 15 % (95 % lv: 4,4–34,9) ja etenemisvapaan elinajan mediaani 3,6 kuukautta (95 % lv: 1,9–5,2). Samankaltaisia tuloksia todettiin 45 potilaalla, jotka siirtyivät pelkästä dabrafenibista trametinibin (2 mg kerran vuorokaudessa) ja dabrafenibin (150 mg kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmään tutkimuksen C-osassa. Näillä potilailla vahvistettu vasteprosentti oli 13 % (95 % lv: 5,0–27,0) ja etenemisvapaan elinajan mediaani 3,6 kuukautta (95 % lv: 2–4).

- *Dabrafenibi ainoana hoitona*

Dabrafenibin tehoa aikuisilla potilailla leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen BRAF V600 -mutaatiopositiivisen melanooman hoidossa arvioitiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] ja BRF113710 [BREAK-2]) potilailla, joiden kasvaimessa oli todettu BRAF V600E- ja/tai V600K-mutaatio.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa yhteensä 402 potilaalla todettiin BRAF V600E- ja 49 potilaalla BRAF V600K-mutaatio. Melanoomapotilaat, joilla oli jokin muu kuin BRAF-mutaatio kuin V600E-mutaatio suljettiin pois vahvistustutkimuksesta. Yhden hoitohaaran kliinisissä tutkimuksissa dabrafenibin aktiviteetti näyttää matalammalta V600K kasvaimissa kuin V600E kasvaimilla.

Käytettävissä ei ole tutkimustietoa melanoomapotilaista, joilla olisi todettu jokin muu BRAF V600 -mutaatio kuin V600E tai V600K. Dabrafenibin tehoa ei ole tutkittu sellaisten potilaiden hoidossa, jotka ovat aikaisemmin saaneet jotakin proteiinikinaasin estäjää.

Aikaisemmin hoitamattomat potilaat (kolmannen vaiheen tutkimuksen [BREAK-3] tulokset)
 Dabrafenibin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa avoimessa kolmannen vaiheen tutkimuksessa [BREAK 3], jossa dabrafenibia verrattiin dakarbatsiiniin (DTIC) aikaisemmin hoitamattomilla potilailla, joilla oli BRAF V600E -mutaatiopositiivinen levinnyt (leikkaukseen soveltumaton asteen III) tai metastasoitunut (asteen IV) melanooma. Potilaat, joiden kasvaimessa oli muu kuin BRAF V600E-mutaatio, suljettiin pois tutkimuksesta.

Tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida dabrafenibin tehoa verrattuna DTIC-hoitoon käyttäen kriteerinä tutkijan arvioon perustuvaa etenemisvapaata elinaikaa (PFS). DTIC-hoitoaaran potilaat saivat vaihtaa hoidon dabrafenibiin, kun taudin eteneminen oli vahvistettu riippumattomassa radiologisessa arvioinnissa. Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat samanlaiset kummassakin hoitoryhmässä. Potilaista 60 % oli miehiä ja 99,6 % oli kaukasialaista syntyperää. Mediaani-ikä oli 52 vuotta ja 21 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita, 98,4 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 ja 97 %:lla oli metastasoitunut tauti.

Etukäteen määritetyssä analyysissä, jonka tiedonkeräyksen katkaisukohta (*data cut*) oli 19.12.2011, havaittiin merkitsevää paranemista etenemisvapaassa elinajassa, joka oli ensisijainen päätetapahtuma (HR = 0,30; 95 %:n lv: 0,18–0,51; p < 0,0001). Taulukossa 8 on tiivistelmä primaarianalyysiin ja 6 kuukauden lisäseurannan jälkeen tehtyyn post hoc -analyysiin perustuvista tehoa mittaavista tuloksista. Kuvassa 3 on esitetty kokonaiselinajan tiedot post hoc -lisäanalyysistä tiedonkeräyksen katkaisukohdassa 18.12.2012.

Taulukko 8 Teho aikaisemmin hoitamattomilla potilailla (BREAK-3-tutkimus, 25.6.2012)

	Tiedot 19.12.2011 asti		Tiedot 25.6.2012 asti	
	Dabrafenibi N = 187	DTIC N = 63	Dabrafenibi N = 187	DTIC N = 63
Etenemisvapaa elinaika (PFS)				
Mediaani, kk (95 % lv)	5,1 (4,9–6,9)	2,7 (1,5–3,2)	6,9 (5,2–9,0)	2,7 (1,5–3,2)
HR (95 % lv)	0,30 (0,18–0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24–0,58) P < 0,0001	
Kokonaisvaste^a				
% (95 % lv)	53 (45,5–60,3)	19 (10,2–30,9)	59 (51,4–66,0)	24 (14–36,2)
Vasteen kesto				
Mediaani, kk (95 % lv)	N = 99 5,6 (4,8–NR)	N = 12 NR (5,0–NR)	N = 110 8,0 (6,6–11,5)	N = 15 7,6 (5,0–9,7)

Lyhenteet: lv: luottamusväli; DTIC: dakarbatsiini; HR: riskisuhde; NR: ei saavutettu

^a Vahvistettu täydellinen + osittainen vaste.

Tiedonkeräyksen katkaisukohtassa 25.6.2012 DTIC-ryhmään satunnaistetuista 63 potilaasta 35 (55,6 %) oli siirtynyt dabrafenibihoitoon, ja dabrafenibiryhmään satunnaistetuista potilaista 63 % ja DTIC-ryhmään satunnaistetuista 79 % oli kuollut tai heidän tautinsa oli edennyt. Etenemisvapaan elinajan mediaani oli 4,4 kuukautta hoidon vaihtamisen jälkeen.

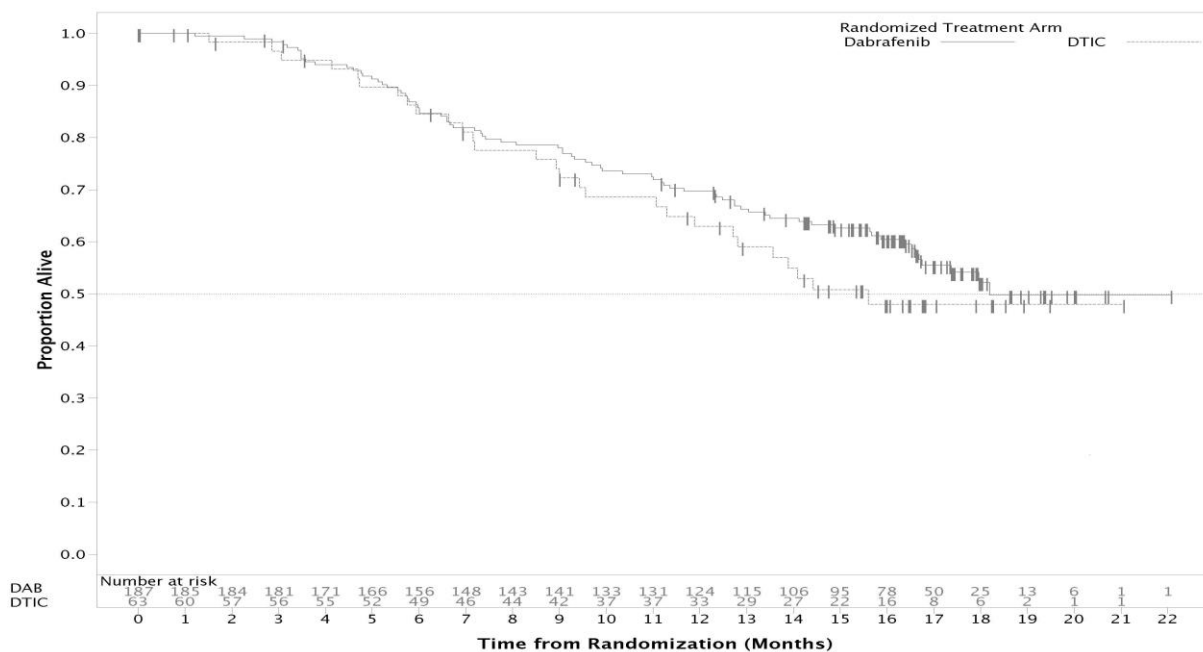
Taulukko 9 Elossaolotiedot primaarisesta analyysistä ja post hoc -analyysistä

Katkaisukohta	Hoito	Kuolemantapauksia (%)	Riskisuhde (95 % lv)
19.12.2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25–1,48) (a)
	dabrafenibi	21 (11 %)	
25.6.2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44–1,29) (a)
	dabrafenibi	55 (29 %)	
18.12.2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48–1.21) (a)
	dabrafenibi	78 (42 %)	

(a) Potilaita ei sensuroitu hoidon vaihtamisen ajankohtana

Kokonaiselinajan tiedot toisesta post hoc -analyysistä, jonka tiedonkeräyksen katkaisukohta oli 18.12.2012, osoittivat, että 12 kuukauden elossaolo-osuus oli dabrafenibihoitoa saaneessa ryhmässä 70 % ja DTIC-ryhmässä 63 %.

Kuva 3 Kokonaiselinajan Kaplan–Meier-kuvaajat (BREAK-3) (18.12.2012)



Potilaat, joilla oli aivometastaaseja (toisen vaiheen tutkimuksen (BREAK-MB) tulokset)

BREAK-MB oli toisen vaiheen avoin, kahden kohortin monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida kallonsisäistä dabrafenibivastetta potilailla, joilla oli histologisesti vahvistettu (levinneysasteen IV) aivoihin metastasoitunut BRAF-mutaatiopositiivinen (V600E tai V600K) melanooma. Potilaat otettiin kohorttiin A (potilaat, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet paikallishoitoa aivometastaaseihin) tai kohorttiin B (potilaat, jotka olivat saaneet paikallishoitoa aivometastaaseihin).

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioon perustuva kallonsisäinen kokonaisvaste (overall intracranial response rate (OIRR)) V600E-potilasjoukossa. Vahvistettu OIRR ja muut tutkijan arvioon perustuvat tehoa mittaavat tulokset on esitetty taulukossa 10.

Taulukko 10 Tehoa mittaavat tulokset potilailla, joilla oli aivometastaaseja (BREAK-MB-tutkimus)

	Kaikki hoitoa saaneet potilaat			
	BRAF V600E (ensisijainen)		BRAF V600K	
	Kohortti A N = 74	Kohortti B N = 65	Kohortti A N = 15	Kohortti B N = 18
Kallonsisäinen kokonaisvaste (OIRR), % (95 % lv)^a				
	39 % (28,0–51,2) P < 0,001 ^b	31 % (19,9–43,4) P < 0,001 ^b	7 % (0,2–31,9)	22 % (6,4–47,6)
Kallonsisäisen vasteen kesto, mediaani, kuukautta (95 % lv)				
	N = 29 4,6 (2,8–NR)	N = 20 6,5 (4,6–6,5)	N = 1 2,9 (NR–NR)	N = 4 3,8 (NR–NR)
Kokonaisvaste, % (95 % lv)^a				
	38 % (26,8–49,9)	31 % (19,9–43,4)	0 (0–21,8)	28 % (9,7–53,5)
Vasteen kesto, mediaani, kuukautta (95 % lv)				
	N = 28 5,1 (3,7–NR)	N = 20 4,6 (4,6–6,5)	NA	N = 5 3,1 (2,8–NR)
Etenemisivapaa elinaika, mediaani, kuukautta (95 % lv)				
	3,7 (3,6–5,0)	3,8 (3,6–5,5)	1,9 (0,7–3,7)	3,6 (1,8–5,2)
Kokonaiselinaika, mediaani, kuukautta (95 % lv)				
Mediaani, kk	7,6 (5,9–NR)	7,2 (5,9–NR)	3,7 (1,6–5,2)	5,0 (3,5–NR)

Lyhenteet: lv: luottamusväli; NR: ei saavutettu; NA: ei oleellinen

a Vahvistettu vaste.

b Tämän tutkimusasetelman tarkoituksena oli vahvistaa nollahypoteesi OIRR ≤ 10 % (perustuu aikaisempiin tuloksiin) tai hylätä se vaihtoehdoisen hypoteesin OIRR ≥ 30 % hyväksi BRAF V600E -mutaatiopositiivisilla potilailla.

Aikaisemmin hoitamattomat potilaat tai potilaat, joiden vähintään yksi aikaisempi systeeminen hoito oli osoittautunut tehottomaksi (toisen vaiheen tutkimuksen [BREAK-2] tulokset)

BRF113710 (BREAK-2) oli yhden hoitohaaran monikeskustutkimus, johon otetuilla 92 potilaalla oli metastasoitunut (levinneisyysaste IV) vahvistettu BRAF V600E- tai V600K-mutaatiopositiivinen melanooma.

Tutkijan arvioon perustuva vahvistettu vasteisuus potilailla, joilla oli metastasoitunut BRAF V600E -melanooma (n = 76), oli 59 % (95 % lv: 48,2–70,3) ja vasteen keston mediaani oli 5,2 kuukautta (95 % lv: 3,9–ei laskettavissa) keskimäärin 6,5 kuukauden (mediaani) seuranta-ajan perusteella. Potilailla, joilla oli metastasoitunut BRAF V600K -mutaatiopositiivinen melanooma (n = 16), vasteisuus oli 13 % (95 % lv: 0,0–28,7) ja vasteen keston mediaani oli 5,3 kuukautta (95 % lv: 3,7–6,8). Vaikka rajoittavana tekijänä on pieni potilasmäärä, kokonaiselinajan mediaani näyttää vastaavan niiden potilaiden tuloksia, joilla oli BRAF V600E -positiivisia kasvaimia.

Asteen III melanooman liitännäishoito

BRF115532 (COMBI-AD)

Dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta tutkittiin vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääke-kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui asteen III (aste IIIA [imusolmukemetastaasi > 1 mm], IIIB tai IIIC) BRAF V600 E/K mutaatiopositiivista ihomelanoomaa sairastavia potilaita, joiden kasvain oli kokonaan poistettu leikkauksella.

Potilaat satunnaistettiin 1:1 suhteessa saamaan joko yhdistelmähoitoa (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa ja 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa) tai kahta lumelääkettä 12 kuukauden ajan. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilta melanooma oli kokonaan poistettu leikkauksella ja joille oli tehty imusolmukkeidenpoistoleikkaus satunnaistamista edeltävien 12 viikon aikana. Mitään aikaisempaa systeemistä syöpähoitoa, mukaanlukien sädehoito, ei sallittu. Potilaat, joilla oli aikaisemmin ollut pahanlaatuinen kasvain, olivat soveltuvia tutkimukseen, jos tautivapaan ajan pituus oli vähintään 5 vuotta. Potilaat, joilla oli todettu pahanlaatuinen kasvain ja siinä aktivoiva RAS-mutaatio, eivät olleet soveltuvia tutkimukseen. Potilaat stratifioitiin BRAF mutaation tyyppiin (V600E vs. V600K) ja leikkausta edeltäneen taudin asteen (asteen III alaryhmät, osoittaen eriasteisia imusolmukemetastasointeja sekä primaarikasvaimen kokoa ja ulseraatiota) perusteella. Taudin aste määriteltiin American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th edition Melanoma Staging System -kriteerien avulla. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima uusiutumismatonta elinaika (RFS), joka määriteltiin satunnaistamisesta taudin uusiutumiseen tai mistä tahansa syystä johtuneeseen kuolemaan kuluneeksi ajaksi. Kasvain arvioitiin radiologisesti 3 kuukauden välein ensimmäisten kahden vuoden aikana, ja 6 kuukauden välein sen jälkeen, kunnes havaittiin ensimmäisen kerran taudin uusiutuminen. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kokonaiselinaika (OS; tärkeä toissijainen päätetapahtuma), taudin uusiutumattomuus (freedom from recurrence = FFR) ja kaukoetäpesäkkeistä vapaa elinaika (DMFS).

870 potilasta satunnaistettiin yhdistelmähoitoryhmään (n = 438) ja lumelääkeryhmään (n = 432). Suurin osa potilaista oli kaukasialaista alkuperää (99 %) ja miehiä (55 %), ja potilaiden mediaani-ikä oli 51 vuotta (18 % oli ≥ 65-vuotiaita). Tutkimus sisälsi potilaita kaikista asteen III alaryhmistä (taudin aste ennen kasvaimen poistamista leikkauksella); 18 %:lla potilaista oli ainoastaan mikroskooppisesti havaittava imusolmukemetastasointi eikä primaarikasvaimen liittynyt ulseraatiota. Suurimmalla osalla potilaista oli BRAF V600E mutaatio (91 %). Seuranta-ajan (satunnaistamisesta viimeiseen yhteydenpitokertaan tai kuolemaan kulunut aika) mediaani oli 2,83 vuotta dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidon ryhmässä ja 2,75 vuotta lumelääkeryhmässä.

Uusiutumismuuttajaan elinajan primaarianalyysin tulokset esitetään taulukossa 11. Tutkimus osoitti, että hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero uusiutumismuuttajaan elinajassa, joka oli tutkimuksen ensisijainen vastemuuttaja. Uusiutumismuuttajaan elinajan mediaani oli lumelääkeryhmässä 16,6 kuukautta, ja yhdistelmähoitoryhmässä sitä ei ole vielä saavutettu (HR = 0,47; 95 % lv: 0,39–0,58; p = 1,53×10⁻¹⁴). Hyöty uusiutumismuuttajaan elinajassa osoitettiin johdonmukaisesti eri potilasryhmissä mukaanlukien ikä, sukupuoli ja rotu. Tulokset olivat johdonmukaiset myös, kun huomioitiin taudin asteeseen ja BRAF V600 mutaation tyyppiin liittyvät stratifikaatioperusteet.

Taulukko 11 Tutkijan arvioimat uusiutumismuuttajaan elinajan tulokset BRF115532 (COMBI-AD) -tutkimuksessa

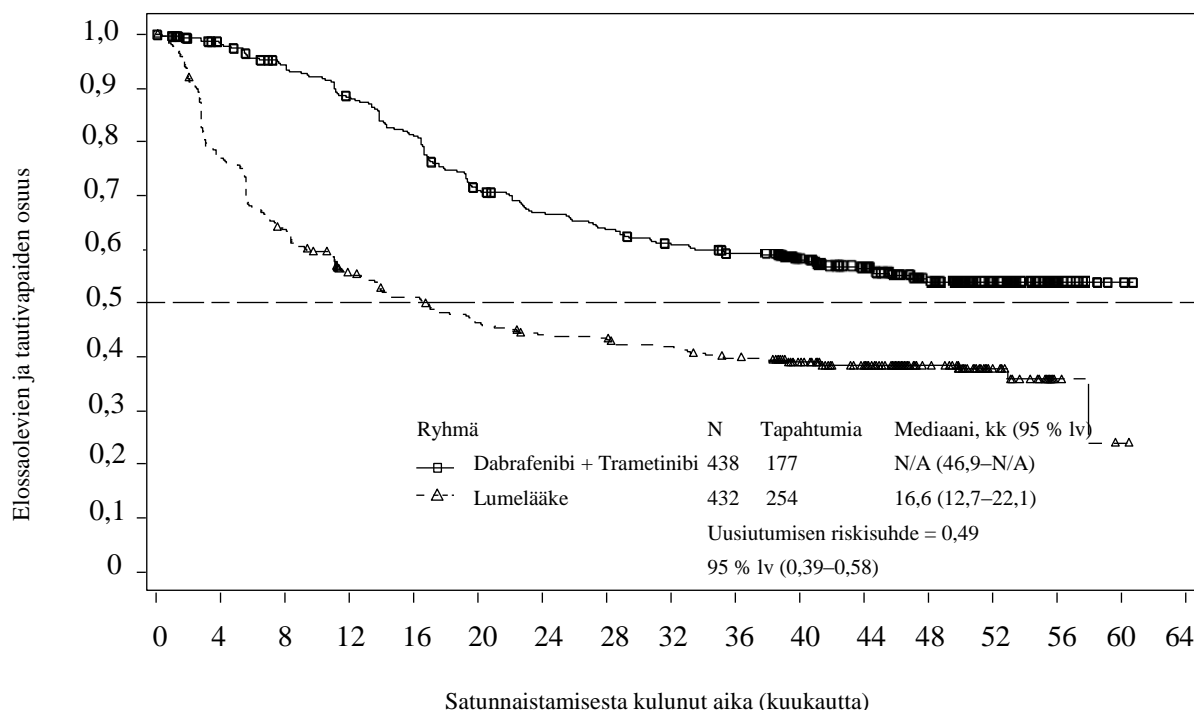
RFS parametri	Dabrafenibi + Trametinibi N = 438	Lumelääke N = 432
Tapahtumien lukumäärä, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Taudin uusiutuminen	163 (37 %)	247 (57 %)
Uusiutuminen johon liittyy kaukoetäpesäkeKuolema	103 (24 %)	133 (31 %)
	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Mediaani (kk)	Ei arvioitavissa	16,6
(95 % lv)	(44,5–Ei arvioitavissa)	(12,7–22,1)
Riskisuhde ^[1]		0,47
(95 % lv)		(0,39–0,58)
p-arvo ^[2]		1,53 × 10 ⁻¹⁴
Osuus 1 vuoden kohdalla (95 % lv)	0,88 (0,85–0,91)	0,56 (0,51–0,61)
Osuus 2 vuoden kohdalla (95 % lv)	0,67 (0,63–0,72)	0,44 (0,40–0,49)
Osuus 3 vuoden kohdalla (95 % lv)	0,58 (0,54–0,64)	0,39 (0,35–0,44)

^[1] Riskisuhde saatiin stratifioidusta Pike -mallista.

^[2] P-arvo saatiin kaksipuolisesta stratifioidusta logrank -testistä (stratifiointitekijöitä olivat taudin aste IIIA vs. IIIB vs. IIIC – ja BRAF V600 mutaation tyyppi – V600E vs. V600K)

Kun verrattiin päivitettyjä 10 kuukautta pidempään kestäneen seurannan tietoja ja primaarianalyysin (seurannan kesto vähintään 40 kuukautta) tietoja, havaittiin, että RFS-hyöty säilyi ja arvioitu HR oli 0,49 [95 % lv: (0,40–0,59)] (Kuva 4).

Kuva 4 Kaplan-Meier-kuvaajat uusiutumismuuttajasta elinajasta BRF115532-tutkimuksessa (ITT-populaatio, päivitetty tulokset)



Riskille alttiit tutkittavat

	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
Dabrafenibi + Trametinibi	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Lumelääke	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

153 tapahtuman perusteella (60 [14 %] yhdistelmähoitoryhmässä ja 93 [22 %] lumelääkeryhmässä) kokonaiselinajan (OS) arvioitu riskisuhde oli 0,57 (95 % lv: 0,42–0,79; $p = 0,0006$). Nämä tapahtumat vastasivat 26 % osuutta kokonaistavoitteena olevista 597 tapahtumasta kokonaiselinajan suhteen. Tämän ensimmäisen kokonaiselinajan välianalyysin tulokset eivät ylittäneet ennalta asetettua rajaa, jonka perusteella niitä olisi voitu pitää tilastollisesti merkitsevinä ($HR = 0,50$; $p = 0,000019$). Elinajan ennusteet 1 ja 2 vuoden kuluttua satunnaistamisesta olivat 97 % ja 91 % yhdistelmähoitoryhmässä ja 94 % ja 83 % lumelääkeryhmässä.

Ei-pienisoluinen keuhkosyöpä

Tutkimus BRF113928

Dabrafenibin ja trametinibin ja yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta tutkittiin vaiheen II avoimessa kolmen kohortin ei-satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli IV asteen BRAF V600E mutatoitunut ei-pienisoluinen keuhkosyöpä. Ensisijainen päätetapahtuma oli tutkijan arvioima kokonaisvasteprosentti (ORR) ‘Response Evaluation Criteria In Solid Tumors’ (RECIST 1.1) -kriteerejä käyttäen. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto (DoR), etenemismuuttajasta elinajan (PFS), kokonaiselinajan (OS), turvallisuus ja populaatiofarmakokinetiikka. Myös riippumaton arviointikomitea (Independent Review Committee [IRC]) arvioi kokonaiselinajaa, vasteen kestoa ja etenemismuuttajasta elinajaa herkkyysanalyyseinä.

Kohortit otettiin tutkimukseen peräkkäisessä järjestyksessä:

- Kohortti A: Monoterapia (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa), 84 potilasta. 78 potilasta oli aiemmin saanut systeemistä hoitoa metastasoituneeseen sairauteensa.
- Kohortti B: Yhdistelmähoito (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa ja 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa), 59 potilasta. 57 potilasta oli saanut 1-3 linjassa aikaisempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen sairauteensa. 2 potilasta ei ollut aikaisemmin saanut systeemistä hoitoa ja nämä potilaat sisällytettiin kohortin C otettujen potilaiden kanssa samaan analyysiin.
- Kohortti C: Yhdistelmähoito (150 mg dabrafenibia kahdesti vuorokaudessa ja 2 mg trametinibia kerran vuorokaudessa), 34 potilasta. Kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä ensilinjan hoitona metastasoituneen sairauden hoitoon.

Yhdistelmähoitokohortteihin B ja C otetuista 93 potilaasta enemmistö oli kaukasialaista syntyperää (> 90 %), ja potilaissa oli enemmän naisia (54 %) kuin miehiä (46 %). Toisen tai myöhäisemmän linjan hoitoa saaneiden potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta ja ensilinjan hoitoa saaneiden potilaiden 68 vuotta. Suurimmalla osalla (94 %) yhdistelmähoitokohorttien potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. 26 (28 %) potilasta ei ollut koskaan tupakoinut. Suurimmalla osalla potilaista oli ei-epiteliaalinen histologia. Aikaisempaa hoitoa saaneessa populaatiossa 38 potilasta (67 %) oli saanut yhdessä linjassa systeemistä syöpähoitoa metastasoituneeseen sairauteen.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkijan arvioima kokonaisvasteprosentti (ORR) oli ensilinjan populaatiossa 61,1 % (95 % lv: 43,5 %–76,9 %) ja aikaisempaa hoitoa saaneessa populaatiossa 66,7 % (95 % lv: 52,9 %–78,6 %). Nämä tulokset olivat tilastollisesti merkittäviä ja niiden perusteella hylättiin oletus (null hypothesis), että dabrafenibin ja trametinibin yhdistelmähoidossa kokonaisvasteprosentti (ORR) olisi 30 % tai vähemmän. Riippumattoman komitean (IRC) arvio kokonaisvasteprosenttituloksista (ORR) oli yhtenevä tutkija-arvion kanssa. Vaste oli kestävä, ja vasteen keston (DoR) mediaani tutkijan arvioimana aikaisempaa hoitoa saaneessa populaatiossa oli 9,8 kuukautta (95 % lv: 6,9–16,0). Ensilinjan hoitoa saaneessa populaatiossa 68 %:lla potilaista sairaus ei ollut edennyt 9 kuukauden kohdalla. Vasteen keston (DoR) mediaania ja etenemisvapaa elinaikaa (PFS) ei voitu vielä arvioida (taulukko 12). Kohortti A:han epäsuorasti verrattuna yhdistelmähoito trametinibin kanssa oli teholtaan parempi kuin dabrafenibi ainoana hoitona.

Taulukko 12 Yhteenveto tehosta yhdistelmähoitokohorteissa tutkijan arvioon ja riippumattomaan radiologiseen arvioon perustuen

Päätetapahtuma	Analyysi	Yhdistelmähoito	Yhdistelmähoito
		1. linja N = 36 ¹	2. tai myöhäisempi linja N = 57 ¹
Kokonaisvaste, varmistettu n (%) (95 % lv)	Tutkija	22 (61,1 %) (43,5–76,9)	38 (66,7 %) (52,9–78,6)
	IRC	22 (61,1 %) (43,5–76,9)	36 (63,2 %) (49,3–75,6)
DoR mediaani kk (95 % lv)	Tutkija	NE ² (8,3–NE)	9,8 (6,9–16,0)
	IRC	NE (6,9–NE)	12,6 (5,8–NE)
PFS mediaani kk (95 % lv)	Tutkija	– ³	10,2 (6,9–16,7)
	IRC	– ³	8,6 (5,2–16,8)
OS mediaani kk (95 % lv)	-	24,6 (11,7–NE) ⁴	18,2 (14,3–NE)

¹ Tietojen katkaisupiste: 8. elokuuta 2016

² NE: Ei voida arvioida

³ PFS mediaania ei tällä hetkellä voida arvioida.

⁴ OS:n laskennassa tapahtumien määrä oli 28 %, joten määritelty mediaaniarvo kehittyy edelleen.

QT-ajan piteneminen

Vaikea-asteisin > 60 millisekunnin (ms) QTc-ajan piteneminen todettiin 3 %:lla dabrafenibihoitoa saaneista potilaista (yhdellä > 500 ms turvallisuustutkimusten yhdistetyssä potilasjoukossa). Vaiheen III MEK115306-tutkimuksessa kenelläkään trametinibia ja dabrafenibia yhdistelmähoitona saaneista potilaista ei esiintynyt vaikea-asteisinta > 500 ms QTcB-ajan pitenemistä; QTcB-aika piteni yli 60 ms lähtötilanteesta 1 %:lla (3/209) potilaista. Vaiheen III MEK116513-tutkimuksessa neljällä (1 %) trametinibia ja dabrafenibia yhdistelmähoitona saaneista potilaista esiintyi 3. vaikeusasteen QTcB-ajan pitenemistä (> 500 ms). Kahdella näistä potilaista muutos lähtötilanteesta oli lisäksi yli 60 ms.

Dabrafenibin mahdollista vaikutusta QT-ajan pitenemiseen arvioitiin erityisessä QT moniannostutkimuksessa. 32 potilaalle joilla oli BRAF V600-mutaatiopositiivinen kasvain, annettiin hoitoannosta suurempi 300 mg dabrafenibiannos kahdesti vuorokaudessa. Dabrafenibilla tai sen metaboliiteilla ei havaittu olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta QTc aikaan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset dabrafenibin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän melanooman ja kiinteiden pahanlaatuisten kasvainten hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu dabrafenibi imeytyy ja saavuttaa huippupitoisuuden plasmassa 2 tunnin (mediaani) kuluttua annoksesta. Suun kautta otetun dabrafenibin absoluuttinen hyötyosuus on 95 % (keskiarvo; 90 %:n lv: 81–110 %). Dabrafenibialtistus (C_{max} ja AUC) suureni suorassa suhteessa annokseen 12–300 mg:n kerta-annosten jälkeen, mutta kaksi kertaa vuorokaudessa annettujen toistuvien annosten jälkeen altistus suureni vähemmän kuin suhteessa annokseen. Toistuvien annosten aikana havaittiin altistuksen pienenemistä, mikä johtui todennäköisesti siitä, että lääkeaine indusoi omaa metaboliaansa. Kumuloitumissuhde eli 18. päivän ja 1. päivän AUC-arvojen suhde oli 0,73 (keskiarvo). Kun dabrafenibia annettiin 150 mg kahdesti vuorokaudessa, C_{max} -arvojen geometrinen keskiarvo oli 1478 ng/ml, AUC(0- τ) oli 4341 ng*h/ml ja annosta edeltävä pitoisuus (C_{τ}) oli 26 ng/ml.

Kun dabrafenibikapselit annettiin ruoan kanssa, hyötyosuus pieneni (C_{max} pieneni 51 % ja AUC 31 %) ja imeytyminen dabrafenibikapseleista hidastui verrattuna tyhjään mahaan annettujen annosten jälkeen mitattuihin arvoihin.

Jakautuminen

Dabrafenibi sitoutuu ihmisen plasman proteiiniin ja sitoutumisaste on 99,7 %. Vakaan tilan aikainen jakautumistilavuus laskimoon annetun mikroannoksen jälkeen on 46 litraa.

Biotransformaatio

Dabrafenibi metaboloituu pääasiassa CYP2C8:n ja CYP3A4:n välityksellä hydroksidabrafenibiksi, joka hapettuu edelleen CYP3A4:n välityksellä karboksidabrafenibiksi. Karboksidabrafenibi voi dekarboksyloitua muiden kuin entsyymaattisten prosessien kautta desmetyylidabrafenibiksi. Karboksidabrafenibi erittyy sappeen ja virtsaan. Desmetyylidabrafenibia saattaa muodostua myös suolistossa ja se voi imeytyä takaisin. Desmetyylidabrafenibi metaboloituu CYP3A4:n välityksellä oksidatiivisiksi metaboliiteiksi. Hydroksidabrafenibin terminaalinen puoliintumisaika vastaa lähtöaineen puoliintumisaikaa, joka on 10 tuntia, mutta karboksi- ja desmetyylimetaboliittien puoliintumisajat olivat pitempiä (21–22 tuntia). Metaboliitin ja lähtöaineen AUC-arvojen suhde (keskiarvo) oli toistuvien annosten jälkeen hydroksidabrafenibin osalta 0,9, karboksidabrafenibin osalta 11 ja desmetyylidabrafenibin osalta 0,7. Altistuksen, suhteellisen voimakkuuden ja

farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella sekä hydroksi- että desmetyylidabrafenibi myötävaikuttavat todennäköisesti dabrafenibin kliiniseen tehoon, mutta karboksidabrafenibilla ei todennäköisesti ole merkittävää vaikutusta.

Lääkeaine yhteisvaikutusten mahdollisuuden arviointi in vitro

Dabrafenibi on ihmisen P-glykoproteiinin (Pgp:n) ja ihmisen BCRP:n substraatti *in vitro*. Näillä kuljetusproteiineilla on hyvin vähäinen vaikutus suun kautta otetun dabrafenibin hyötyosuuteen ja eliminoitumiseen, ja kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski Pgp:n tai BCRP:n estäjien kanssa on vähäinen. Dabrafenibin tai sen kolmen päämetaboliitin ei osoitettu olevan Pgp:n estäjiä *in vitro*.

Vaikka dabrafenibi ja sen metaboliitit hydroksidabrafenibi, karboksidabrafenibi ja desmetyylidabrafenibi olivat ihmisen orgaanisten anionien kuljettajien (OAT) 1 ja OAT3 estäjiä *in vitro*, ja dabrafenibin ja sen desmetyylimetaboliitin havaittiin olevan orgaanisten kationien kuljettaja 2:n (OCT2:n) estäjä *in vitro*, on näihin kuljettajiin liittyvä lääkeaine yhteisvaikutusten riski minimaalinen dabrafenibin ja metaboliittien kliinisen altistuksen perusteella.

Eliminaatio

Dabrafenibin terminaalinen puoliintumisaika laskimoon annetun yksittäisen mikroannoksen jälkeen on 2,6 tuntia. Dabrafenibin suun kautta otetun kerta-annoksen terminaalinen puoliintumisaika on 8 tuntia, mikä johtuu imeytymisen rajoittamasta eliminoitumisesta, kun annos otetaan suun kautta (flip-flop-farmakokinetiikka). Plasmapuhdistuma on laskimoon annetun annoksen jälkeen 12 l/h.

Dabrafenibi eliminoituu suun kautta otetun annoksen jälkeen pääasiassa metaboloitumalla CYP3A4- ja CYP2C8-entsyymien välityksellä. Dabrafenibista peräisin oleva materiaali erittyy pääasiassa ulosteeseen. 71 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy ulosteeseen ja 23 % annoksesta erittyy ainoastaan metaboliitteina virtsaan.

Erytisyryhmät

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että lievästi koholla olevat bilirubiini- ja/tai ASAT-arvot (NCI- [National Cancer Institute] -luokituksen mukaan) eivät vaikuta merkittävästi suun kautta otetun dabrafenibin puhdistumaan. Bilirubiini- ja ASAT-arvoihin perustuva lievä maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi myöskään dabrafenibimetaboliittien pitoisuuteen plasmassa. Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoa. Koska dabrafenibi ja sen metaboliitit eliminoituvat ensisijaisesti metaboloitumalla maksassa ja erittymällä sappeen, dabrafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettinen analyysi viittaa siihen, ettei lievä munuaisten vajaatoiminta vaikuta suun kautta otetun dabrafenibin puhdistumaan. Vaikka tiedot kohtalaisesta munuaisten vajaatoiminnasta ovat vähäiset, niiden perusteella näyttäisi siltä, ettei kliinisesti merkityksellistä vaikutusta ole. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tutkimustietoa (ks. kohta 4.2).

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut merkittävää vaikutusta dabrafenibin farmakokinetiikkaan. Yli 75 vuoden ikä vaikutti huomattavasti karboksi- ja desmetyylidabrafenibin pitoisuuksiin plasmassa, ja 75 vuotta täyttäneiden potilaiden altistus oli 40 % suurempi kuin alle 75-vuotiaiden.

Paino ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuoli ja paino vaikuttivat suun kautta otetun dabrafenibin puhdistumaan. Paino vaikutti myös suun kautta otetun annoksen jakautumistilavuuteen ja jakautumisesta riippuvaan puhdistumaan. Näitä farmakokineettisiä eroja ei pidetty kliinisesti merkityksellisinä.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu merkittäviä eroja dabrafenibin farmakokinetiikassa aasialaisten ja kaukasialaista syntyperää olevien potilaiden välillä. Tietoja ei ole riittävästi, jotta muiden etnisten taustojen mahdollista vaikutusta dabrafenibin farmakokinetiikkaan voitaisiin arvioida.

Pediatriiset potilaat

Dabrafenibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dabrafenibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia. Dabrafenibi ei ollut mutageenista eikä klastogeenista bakteereissa ja viljelyissä nisäkässoluissa tehdyissä *in vitro* -testeissä eikä jyräjoiden mikrotumatestissä *in vivo*.

Rotilla tehdyissä naaraiden hedelmällisyyttä, varhaista alkionkehitystä sekä alkion- ja sikiönkehitystä selvittelevissä yhdistetyissä tutkimuksissa tiineiden naaraiden munasarjojen keltarauhasten määrät pienenivät annostuksen ollessa 300 mg/kg/vrk (noin 3-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella), mutta kiimakiertoon, paritteluun tai hedelmällisyysindekseihin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu. Yksilönkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta, kuten alkiokuolleisuutta ja kammioväliseinä vaurioita ja muutoksia kateenkorvan muodossa havaittiin annostasolla 300 mg/kg/vrk ja luuston kehityksen viivästyminen sekä sikiön painon laskua annostasolla ≥ 20 mg/kg/vrk ($\geq 0,5$ -kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Dabrafenibin vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin kuitenkin rottien ja koirien kivesten degeneraatiota/tyhjenemistä (altistuksen ollessa $\geq 0,2$ -kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella). Rottien ja koirien kivesmuutokset olivat havaittavissa vielä 4 viikon toipumisjakson jälkeen (ks. kohta 4.6).

Sydän- ja verisuonivaikutuksia, kuten sepelvaltimoiden degeneraatiota/nekroosia ja/tai verenvuotoa, sydämen eteis-kammio läppien hypertrofiaa/verenvuotoa ja eteisten fibrovaskulaarista proliferaatiota havaittiin koirilla (altistuksen ollessa ≥ 2 -kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella). Fokaalista valtimoiden/perifeeristen verisuonten inflammaatiota havaittiin hiirillä eri kudoksissa (altistuksen ollessa $\geq 0,6$ -kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna). Rotilla havaittiin maksavaltimoiden degeneraation ja spontaanin sydänlihassolujen degeneraation ja tulehduksen (spontaanin kardiomyopatian) lisääntymistä (altistuksen ollessa $\geq 0,5$ -kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna). Maksaan kohdistuvia vaikutuksia, mukaan lukien hepatosellulaarinen nekroosi ja inflammaatio, havaittiin hiirillä (altistuksen ollessa $\geq 0,6$ -kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna). Keuhkojen bronkoalveolaarinen tulehdus havaittiin useilla koirilla annostasolla ≥ 20 mg/kg/vrk (≥ 9 -kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella), ja siihen liittyi pinnallinen ja/tai vaikeutunut hengitys.

Dabrafenibia saaneilla koirilla ja rotilla on havaittu korjautuvia hematologisia vaikutuksia. Enintään 13 viikkoa kestäneissä tutkimuksissa havaittiin koirilla ja rotilla retikulosyyttien ja/tai punasolumassan vähenemistä (kun altistus oli koirilla ≥ 10 -kertainen ja rotilla 1,4-kertainen kliiniseen altistukseen verrattuna).

Rotilla tehdyissä nuorten eläinten toksisuustutkimuksissa havaittiin kasvuun kohdistuvia vaikutuksia (pitkien luiden lyhenemistä), munuaistoksisuutta (kertymiä tubuluksissa, munuaiskuoren kystien lisääntymistä ja tubulusten basofiliaa sekä korjautuvaa urea- ja/tai kreatiniinipitoisuuden suurenemistä) sekä kivistoksisuutta (degeneraatiota ja siementiehyiden laajenemista) ($\geq 0,2$ -kertainen altistus verrattuna aikuisen ihmisen kliiniseen altistukseen AUC-arvon perusteella).

Dabrafenibi oli fototoksista *in vitro* hiirten 3T3 fibroblastien NRU-testissä (Neutral Red Uptake) ja *in vivo* suun kautta otetuilla ≥ 100 mg/kg annoksilla (> 44 -kertainen altistus verrattuna kliiniseen altistukseen C_{max} -arvon perusteella) karvattomilla hiirillä tehdyssä fototoksisuustutkimuksessa.

Käyttö yhdessä trametinibin kanssa

Kun koirille annettiin tutkimuksessa trametinibin ja dabrafenibin yhdistelmää 4 viikon ajan, niillä havaittiin maha-suolikanavan haittojen ja kateenkorvan imukudoksen solukkuuden vähenemisen merkkejä, kun altistukset olivat pienempiä kuin pelkkää trametinibia saaneilla koirilla. Muutoin havaittiin samankaltaisia haittoja kuin vertailukelpoisissa monoterapiatutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen piidioksidi

Kapselin kuori

Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi (E464)

Painoväri

Musta rautaoksidi (E172)
Shellakka
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpinäkymätön valkoinen polyetyleenipurkki (HDPE), jossa on polypropyleenistä valmistettu kierrekorkki ja silikageeliä kuivatusaineena.

Yksi purkki sisältää 28 tai 120 kovaa kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Tafinlar 50 mg kovat kapselit

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg kovat kapselit

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. elokuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda.Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero
09400, Aranda de Duero (Burgos)
Espanja

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Iso-Britannia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon, kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tafinlar 50 mg kovat kapselit
dabrafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 50 mg dabrafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kapselia

120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää kuivausaineen. Ei saa poistaa, eikä syödä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/865/001 28 kapselia
EU/1/13/865/002 120 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

tafinlar 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tafinlar 50 mg kapselit
dabrafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 50 mg dabrafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kapselia
120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/865/001 28 kapselia
EU/1/13/865/002 120 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tafinlar 75 mg kovat kapselit
dabrafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 75 mg dabrafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kapselia
120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sisältää kuivausaineen. Ei saa poistaa, eikä syödä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/865/003 28 kapselia
EU/1/13/865/004 120 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

tafinlar 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tafinlar 75 mg kapselit
dabrafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 75 mg dabrafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kova kapseli

28 kapselia
120 kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/865/003 28 kapselia
EU/1/13/865/004 120 kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tafinlar 50 mg kovat kapselit

Tafinlar 75 mg kovat kapselit

dabrafenibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tafinlar on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tafinlaria
3. Miten Tafinlaria otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tafinlarin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tafinlar on ja mihin sitä käytetään

Tafinlar on lääke, jonka vaikuttava aine on dabrafenibi. Se on tarkoitettu käytettäväksi joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä toisen, trametinibia sisältävän lääkkeen kanssa aikuispotilaille tietyn ihosyöpätyypin, melanooman, hoitoon, kun kasvain on levinnyt myös muualle elimistöön tai sitä ei voida poistaa leikkauksella. Tafinlaria yhdessä trametinibin kanssa käytetään myös ei-pienisoluisiksi keuhkosyöpäksi kutsutun keuhkosyöpätyypin hoitoon.

Tafinlaria yhdessä trametinibin kanssa käytetään myös ehkäisemään melanooman uusiutumista sen jälkeen, kun kasvain on poistettu leikkauksella.

Kummassakin syövässä kasvaimen BRAF-nimisessä geenissä V600-nimisessä kohdassa on tietyn tyyppinen muutos (mutaatio). Tämä geenimutaatio on saattanut aiheuttaa syövän kehittymisen. Lääke vaikuttaa tämän mutatoituneen geenin valmistamiin proteiineihin ja hidastaa näin syövän etenemistä tai pysäyttää sen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tafinlaria

Tafinlaria pitää käyttää vain sellaisten melanoomien ja ei-pienisoluisien keuhkosyöpien hoitoon, joissa on BRAF-geenin mutaatio. Tästä syystä lääkärisi tutkii ennen hoidon aloittamista, onko sinulla tämä mutaatio.

Jos lääkäri päättää, että sinulle annetaan Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmää, **lue sekä trametinibin pakkausseloste että tämä pakkausseloste huolellisesti.**

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Älä ota Tafinlaria:

- **jos olet allerginen** dabrafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Tarkista asia lääkäriltä, jos epäilet, että tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Tafinlaria. Kerro lääkärille:

- jos sinulla on jokin **maksasairaus**
- jos sinulla on tai on ollut jokin **munuaissairaus**.
Lääkäri saattaa määrätä Tafinlar-hoidon aikana verikokeita, joiden avulla seurataan maksan ja munuaisten toimintaa.
- **jos sinulla on ollut jokin muu syöpäsairaus kuin melanooma tai ei-pienisolainen keuhkosityöpä**, sillä tällöin riski sairastua muihin ihosyöpiin ja muihin syöpiin kuin ihosyöpiin on suurempi Tafinlar-hoidon aikana.

Ennen kuin käytät Tafinlar-valmistetta trametinibin kanssa, kerro lääkärille:

- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten sydämen vajaatoiminta tai jokin muu toimintahäiriö.
- jos sinulla on silmävaivoja, mm. verkkokalvon laskimotukos tai silmän turvotus, joka voi johtua nesteen kertymisestä.
- jos sinulla on keuhko- tai hengitysvaivoja, mm. hengitysvaikeuksia, joihin usein liittyy kuiva yskä, hengenahdistus ja väsymys.
- jos sinulla on tai on ollut ruoansulatuselimistöön liittyviä vaivoja kuten divertikuliitti (tulehtuneita umpipusseja [divertikkeleita] paksusuolen keskiosassa) tai etäpesäkkeitä maha-suolikanavan alueella.

Tarkista asia lääkäriltä, jos epäilet, että jokin näistä saattaa koskea sinua.

Sairaudet, joihin voi olla syytä kiinnittää erityistä huomiota

Joillekin Tafinlaria käyttävillä potilaille voi kehittyä myös muita ongelmia, jotka voivat olla vakavia. On tärkeää, että tiedät, millaisiin löydöksiin ja oireisiin sinun on kiinnitettävä huomiota käyttäessäsi tätä lääkettä. Joitakin näistä oireista (verenvuoto, kuume, ihomuutokset ja silmäoireet) mainitaan lyhyesti tässä kappaleessa, mutta tarkempia tietoja on kohdassa 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Verenvuoto

Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa vakavia verenvuotoja mm. aivoissa, ruoansulatuskanavassa (kuten mahassa, peräsuolella tai ohutsuolessa), keuhkoissa ja muissa elimissä. Verenvuodot voivat johtaa kuolemaan. Oireita voivat olla mm.

- päänsärky, huimaus tai heikotus
- verta ulosteessa tai mustat ulosteet
- verta virtsassa
- mahakipu
- veriyskökset/verioksennukset.

Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin näistä oireista.

Kuume

Tafinlarin tai Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa kuumetta. Kuumetta esiintyy todennäköisemmin yhdistelmähoidon yhteydessä (ks. myös kohta 4). Joissain tapauksissa kuumeeseen voi liittyä verenpaineen alenemista, huimausta tai muita oireita.

Kerro lääkärille heti jos ruumiinlämpösi nousee yli 38,5 °C tämän lääkkeen käytön aikana.

Sydänoireet

Tafinlar voi aiheuttaa sydänongelmia tai pahentaa jo olemassa olevaa sydänsairautta (ks. myös ”Sydänsairaudet” kohdasta 4) potilailla, jotka käyttävät Tafinlaria yhdessä trametinibin kanssa.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänoireita. Sydämesi toiminta tutkitaan ennen Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoidon aloittamista, ja sitä seurataan myös hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos sydämesi tuntuu hakkaavan, tykyttävän tai lyövän epäsäännöllisesti tai jos koet, että sinulla on huimausta, väsymystä, heikotusta, hengenahdistusta tai jalkojen turvotusta. Tarvittaessa lääkäri voi keskeyttää hoidon joksikin aikaa tai lopettaa sen kokonaan.

Ihomuutokset, jotka voivat olla merkki uudesta ihosyövästä

Lääkäri tarkastaa ihosi ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön ja myös säännöllisesti hoidon aikana.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat muutoksia ihossasi tämän lääkkeen käytön aikana tai hoidon päättymisen jälkeen (ks. myös kohta 4).

Silmäoireet

Sinun on käytävä lääkärin vastaanotolla silmätutkimuksessa tämän lääkkeen käytön aikana.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu hoidon aikana silmien punoitusta ja ärsytystä, näön hämärtymistä, silmäkipua tai muita näkömuutoksia (ks. myös kohta 4).

Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoito voi aiheuttaa silmäongelmia, myös sokeutumista. Trametinibia ei suositella, jos sinulla on joskus ollut verkkokalvon laskimotukoksia. Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia silmäoireita: näön hämärtyminen, näön menetys tai muut näköhäiriöt, väritäplät näkökentässä, valokehät (samean kehän näkeminen esineiden ympärillä). Tarvittaessa lääkäri voi keskeyttää hoidon joksikin aikaa tai lopettaa sen kokonaan.

→ **Lue lisää kuumeesta, ihomuutoksista ja silmäoireista tämän pakkausselosteen kohdasta 4. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu edellä kuvattuja merkkejä tai oireita.**

Maksavaivat

Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmä voi aiheuttaa maksavaivoja, jotka voivat muuttua vakaviksi. Tällaisia ovat mm. maksatulehdus ja maksan vajaatoiminta, jotka voivat johtaa kuolemaan. Lääkäri seuraa terveydentilaasi säännöllisesti. Maksan toimintahäiriön oireita voivat olla mm.

- ruokahaluttomuus
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatskipu
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- virtsan tummuus
- ihon kutina.

Ota yhteys lääkäriin mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin näistä oireista.

Lihaskipu

Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmä voi aiheuttaa lihaskudoksen vaurioitumista (rabdomyolyyysi).

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos sinulla on jokin seuraavista oireista:

- lihaskipu
- virtsan tummuus, joka voi johtua munuaisvauriosta.

Tarvittaessa lääkäri voi päättää tauottaa hoidon tai lopettaa sen kokonaan.

Reikä mahalaukussa tai suolistossa (perforaatio)

Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoito voi lisätä riskiä reikien synnylle suoliston seinämiin. **Kerro** mahdollisimman pian **lääkärille,** jos sinulla ilmenee kovaa vatsakipua.

Lapset ja nuoret

Tafinlaria ei suositella lapsille eikä nuorille. Ei tiedetä, kuinka Tafinlar vaikuttaa alle 18-vuotiaisiin potilaisiin.

Muut lääkevalmisteet ja Tafinlar

Ennen kuin aloitat hoidon, kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Tafinlarin tehoon tai lisätä haittavaikutusten riskiä. Tafinlar voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon. Näitä ovat:

- hormoneja sisältävät **ehkäisyvalmisteet**, kuten ehkäisytabletit, ehkäisyinjektiot tai ehkäisylaastarit
 - **verenohennuslääkkeet** varfariini ja asenokumaroli
 - digoksiini, **sydäntautien** hoidossa käytettävä lääke
 - **sieni-infektioiden** hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli ja posakonatsoli
 - jotkut **verenpainelääkkeinä** käytettävät kalsiuminestäjät, kuten diltiatseemi, felodipiini, nikardipiini, nifedipiini tai verapamiili
 - **syöpälääkkeet**, kuten kabatsitakseli
 - jotkut veren **rasva-arvoja (lipidi-arvoja)** alentavat lääkkeet, kuten gemfibrotsiili
 - jotkut **psykkisten sairauksien** hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten haloperidoli
 - jotkut **antibiootit, kuten klaritromysiini, doksisykliini ja telitromysiini**
 - jotkut **tuberkuloosilääkkeet**, kuten rifampisiini
 - jotkut **kolesteroliarvoja** alentavat lääkkeet, kuten atorvastatiini ja simvastatiini
 - jotkut **immuunijärjestelmää lamaavat** lääkkeet, kuten siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi
 - jotkut **tulehduslääkkeet**, kuten deksametasoni ja metyyliprednisoloni
 - jotkut **HIV-infektion** hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten ritonaviiri, amprenaviiri, indinaviiri, darunaviiri, delavirdiini, efavirentsi, fosamprenaviiri, lopinaviiri, nelfinaviiri, tipranaviiri, sakinaviiri ja atatsanaviiri
 - jotkut **kipua lievittävät** lääkkeet, kuten fentanyyli ja metadoni
 - kouristuskohtausten (**epilepsian**) hoidossa käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, valproiinihappo tai karbamatsepiini
 - **masennuslääkkeet**, kuten nefatsodoni ja rohdosvalmiste mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).
- **Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle**, jos käytät jotakin näistä (tai jos olet epävarma). Lääkäri saattaa muuttaa annostasi.

Tee lääkelista käyttämistäsi lääkkeitä, jotta voit näyttää sitä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tafinlarin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tafinlarin käyttöä ei suositella raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lasta.
- Jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Tafinlar-hoidon aikana ja 4 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen ja 4 kuukauden ajan viimeisen trametinibiannoksen jälkeen, kun trametinibia käytetään yhdessä Tafinlarin kanssa.
- Hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit, ehkäisyinjektiot tai ehkäisylaastarit) eivät ehkä tehoa yhtä hyvin Tafinlar-hoidon tai Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoidon aikana. Sinun on käytettävä jotakin muuta luotettavaa ehkäisymenetelmää, kuten estemenetelmää (esim. kondomia), jotta et tule raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.
- Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Tafinlarin käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Ei tiedetä, erittyvätkö tämän lääkkeen sisältämät aineet ihmisen rintamaitoon.

Sinun on kerrottava lääkärille, jos imetät tai suunnittelet imettämistä. Sinä ja lääkäri päätätte, käytätkö tätä lääkettä vai imetätkö.

Hedelmällisyys – miehet ja naiset

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että lääkkeen vaikuttava aine dabrafenibi voi heikentää pysyvästi miesten hedelmällisyyttä. Lisäksi Tafinlaria käyttävien miesten siittiöiden määrä saattaa pienentyä ja heidän siittiömäärä ei välttämättä palaudu normaalitasolle hoidon päättymisen jälkeen.

Ennen kuin aloitat Tafinlar-hoidon keskustele lääkärin kanssa siitä, kuinka voit parantaa mahdollisuuksiasi saada lapsia myöhemmin.

Tafinlarin käyttö yhdessä trametinibin kanssa: trametinibi saattaa heikentää hedelmällisyyttä sekä miehillä että naisilla.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen vaikutuksesta siittiöiden määrään, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tafinlar voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka saattavat vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

Vältä ajamista ja koneiden käyttöä, jos sinulla on näköongelmia tai jos tunnet itsesi väsyneeksi tai sinulla on heikottava tai voimaton olo.

Näitä vaikutuksia kuvataan tarkemmin kohdissa 2 ja 4.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma jostakin. Myös sairautesi, oireesi ja hoitotilanne voivat vaikuttaa ajokykyysi tai kykyysi käyttää koneita.

3. Miten Tafinlaria otetaan

Ota Tafinlaria juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kuinka paljon lääkettä otetaan

Tavanomainen Tafinlar-annos on kaksi 75 mg:n kapselia kaksi kertaa vuorokaudessa (tämä vastaa 300 mg:n vuorokausiannosta) käytettäessä valmistetta ainoana lääkkeenä tai yhdessä trametinibin kanssa. Suositeltu trametinibiannos yhdistelmähoidossa Tafinlarin kanssa on 2 mg kerran vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa päättää pienentää annosta, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia.

Tafinlaria on saatavana myös 50 mg:n kapseleina, jos annoksen pienentämistä suositellaan.

Älä ota enempää Tafinlaria kuin lääkäri on määrännyt, sillä tämä saattaa lisätä haittavaikutusten riskiä.

Miten kapselit otetaan

Niele kapselit kokonaisina peräkkäin veden kera.

Älä pureskele äläkä murskaa kapseleita, sillä niiden teho saattaa heikentyä.

Ota Tafinlar kaksi kertaa vuorokaudessa tyhjään mahaan. Tämä tarkoittaa, että

- kun olet ottanut Tafinlar-annoksen, sinun on odotettava **vähintään 1 tunti** ennen kuin voit syödä tai
- kun olet syönyt, sinun on odotettava **vähintään 2 tuntia** ennen kuin voit ottaa Tafinlar-annoksen.

Ota Tafinlar aamulla ja illalla niin, että annosten väliin jää noin 12 tuntia. Ota aamun ja illan Tafinlar-annokset samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa sinua muistamaan kapseleiden ottamisen.

Älä ota aamun ja illan Tafinlar-annoksia yhtäikää.

Jos otat enemmän Tafinlaria kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian monta Tafinlar-kapselia, **kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta**. Näytä heille Tafinlar-pakkaus ja tämä pakkausseloste, jos mahdollista.

Jos unohtat ottaa Tafinlaria

Jos unohtunut annos on alle 6 tuntia myöhässä, ota se heti kun muistat sen.

Jos unohtunut annos on yli 6 tuntia myöhässä, jätä annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sitten kapseleiden ottamista säännöllisesti normaalin aikataulun mukaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Tafinlarin käytön

Ota Tafinlaria niin kauan kuin lääkäri suosittelee. Älä lopeta sen käyttöä, paitsi jos lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja kehottaa sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Miten Tafinlaria käytetään yhdessä trametinibin kanssa

- Ota Tafinlaria yhdessä trametinibin kanssa juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Älä muuta annosta äläkä lopeta Tafinlarin tai trametinibin käyttöä, ellei lääkäri, sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta kehota tekemään niin.
- Ota **Tafinlaria kahdesti vuorokaudessa ja trametinibia kerran vuorokaudessa**. Voi olla hyödyllistä, että otat tavaksi ottaa molemmat lääkkeet samaan aikaan joka päivä. Tafinlar-annosten väliin on jäätävä noin 12 tuntia. Kun Tafinlarin kanssa käytetään trametinibia, trametinibi on otettava **joko** Tafinlarin aamuannoksen yhteydessä **tai** Tafinlarin ilta-annoksen yhteydessä.
- Ota Tafinlar ja trametinibi tyhjään mahaan, vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen. Niele lääkkeet kokonaisena täyden vesilasillisen kanssa.
- Jos unohtat ottaa Tafinlar- tai trametinibiannoksen, ota annos heti kun muistat. Älä korvaa unohtunutta annosta, vaan ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan:
 - o Jos seuraavaan Tafinlar-annokseen, joka otetaan kahdesti vuorokaudessa, on alle 6 tuntia.
 - o Jos seuraavaan trametinibiannokseen, joka otetaan kerran vuorokaudessa, on alle 12 tuntia.
- Jos olet ottanut liikaa Tafinlaria tai trametinibia, ota välittömästi yhteys lääkäriin, sairaanhoitajaan tai apteekkiin. Ota Tafinlar-kapselit ja trametinibitabletit mukaasi, jos mahdollista. Näytä heille Tafinlar- ja trametinibipakkaus pakkausselosteineen, jos mahdollista.
- Jos sinulla ilmenee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää Tafinlar- ja/tai trametinibiannosta. Ota Tafinlar- ja trametinibiannokset juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai sairaanhoitaja tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset haittavaikutukset potilailla, jotka käyttävät Tafinlaria ainoana hoitona

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset

Verenvuoto-ongelmat

Tafinlar voi aiheuttaa vakavia verenvuotoja, erityisesti aivoverenvuotoja, kun sitä käytetään trametinibin kanssa. Ota yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan ja hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu epätavallisia, verenvuotoon viittaavia oireita, kuten:

- päänsärkyä, huimausta tai heikotusta
- verta tai verihyytymiä ysköksissä
- verta oksennuksessa tai oksennukseksi muistuttavat kahvinporoja
- punaisia tai mustia tervamaisia ulosteita.

Kuume

Tafinlar voi aiheuttaa kuumetta useammalle kuin yhdelle potilaalle kymmenestä. **Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle nousee korkea kuume (38,5 °C tai korkeampi) tämän lääkkeen käytön aikana.** Lääkäri tekee tutkimuksia, jotta saadaan selville, onko kuumeeseen jokin muu syy, ja antaa tarvittavaa hoitoa.

Joissakin tapauksissa kuumeeseen saattaa liittyä verenpaineen laskua ja huimausta. Jos kuume on vaikea, lääkäri saattaa suositella Tafinlar-hoidon lopettamista siksi aikaa, kun kuumetta hoidetaan muilla lääkkeillä. Kun kuume on saatu hallintaan, lääkäri saattaa suositella, että aloitat Tafinlar-hoidon uudelleen.

Sydänsairaudet

Tafinlar voi vaikuttaa siihen, kuinka tehokkaasti sydämesi pumppaa verta, kun sitä käytetään trametinibin kanssa. Tämän haittavaikutuksen riski saattaa olla suurempi niillä, joilla on jo jokin sydänongelma. Vointiasi seurataan Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoidon aikana sydänongelmien havaitsemiseksi. Sydänongelmiin liittyviä oireita ja löydöksiä ovat:

- sydän tuntuu hakkaavan, tykyttävän tai lyövän epätasaisesti
- huimaus
- väsymys
- heikotuksen tunne
- hengenahdistus
- jalkojen turvotus.

Kerro lääkärille mahdollisimman pian, jos havaitset tällaisia oireita ensimmäisen kerran tai jos oireet pahenevat.

Ihomuutokset

Ota mahdollisimman pian yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan, jos havaitset muutoksia ihossasi tämän lääkkeen käytön aikana.

Tafinlaria käyttäville potilaille voi usein (enintään yhdelle potilaalle kymmenestä) kehittyä *ihon okasolusyöväksi* kutsuttu toisentyyppinen ihosyöpä. Joillekin potilaille saattaa kehittyä ihosyöpä, jonka nimi on *tyvisolusyöpä*. Nämä ihomuutokset pysyvät yleensä paikallisina, ja ne voidaan poistaa leikkauksella. Tafinlarin käyttöä voidaan jatkaa keskeytyksettä.

Jotkut Tafinlaria käyttävät potilaat saattavat havaita myös uusia melanoomia. Nämä melanoomat poistetaan yleensä leikkauksella, ja Tafinlarin käyttöä voidaan jatkaa keskeytyksettä.

Lääkäri tarkastaa ihosi ennen kuin aloitat Tafinlar-hoidon. Sen jälkeen iho tarkastetaan kuukauden välein hoidon aikana ja vielä 6 kuukauden kuluttua hoidon päättymisen jälkeen. Näin seurataan, ettei uusia ihosyöpiä ole kehittynyt.

Lääkäri tarkistaa myös pääsi, kaulasi, suusi, imusolmukkeesi ja sinulle tehdään rinnan ja vatsan alueen tietokonetomografiatutkimuksia säännöllisesti. Sinulta voidaan myös pyytää verikokeita. Näillä tutkimuksilla haetaan muita syöpiä, mukaan lukien levyepiteelikarsinooma, jotka saattavat kehittyä kehossasi. Lantion alueen tutkimuksia (naisilla) ja peräaukon tutkimuksia suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon päättyessä.

Tarkista ihosi säännöllisesti Tafinlar-hoidon aikana

Jos havaitset jonkin seuraavista:

- uusi syylä
 - ihohaava tai punoittava näppylä, joka vuotaa verta tai ei parane
 - luomen koon tai värin muuttuminen
- **Kerro mahdollisimman pian lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle**, jos sinulle ilmaantuu tällaisia oireita – joko ensimmäistä kertaa tai jos oireet pahenevat.

Ihottumaa voi esiintyä, kun Tafinlaria käytetään trametinibin kanssa. **Kerro lääkärille**, jos sinulla esiintyy ihottumaa Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoidon aikana.

Silmäoireet

Tafinlaria tai Tafinlaria yhdistelmähoitona trametinibin kanssa käyttäville potilaille voi melko harvinaisissa tapauksissa (enintään yhdelle potilaalle sadasta) kehittyä niin kutsuttu silmän suonikalvoston tulehdus eli uveiitti, joka voi vahingoittaa näköä, ellei sitä hoideta. Uveiitti voi kehittyä nopeasti, ja sen oireita ovat:

- silmän punoitus tai ärsytys
 - näön hämärtyminen
 - silmäkipu
 - lisääntynyt valonarkuus
 - liikkuvat pisteet näkökentässä.
- **Ota heti yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan**, jos tällaisia oireita ilmaantuu.

Tafinlar voi aiheuttaa silmäongelmia, kun sitä käytetään trametinibin kanssa. Trametinibia ei suositella, jos sinulla on joskus ollut veritulppa silmän laskimossa (verkkokalvon laskimotukos). Lääkäri voi kehottaa sinua menemään silmätutkimukseen ennen Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoidon aloittamista ja hoidon aikana. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan trametinibin käytön tai lähettää sinut silmälääkärin tutkimuksiin, jos sinulle kehittyä näköoireita, joita voivat olla:

- näön menetys
 - silmän punoitus ja ärsytys
 - väritäplät näkökentässä
 - valokehät (samean kehän näkeminen esineiden ympärillä)
 - näön hämärtyminen.
- **Ota heti yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaanhoitajaan**, jos tällaisia oireita ilmaantuu.

On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulle ilmaantuu näitä oireita, varsinkin jos silmassäsi esiintyy kipua ja punoitusta, joka ei häviä nopeasti. Sinut saatetaan lähettää silmälääkärin vastaanotolle perusteellista silmätutkimusta varten.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia mitä saatat kokea kun otat Tafinlaria ainoana hoitona ovat:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Papilloomia (eräänlainen ihokasvain, joka ei ole yleensä haitallinen)
- Heikentynyt ruokahalu
- Päänsärky
- Yskä
- Pahoinvointi, oksentelu
- Ripuli
- Ihon pintakerrosten paksuuntuminen
- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- Ihottuma
- Kämmenten, sormien ja jalkapohjien punaisuus ja turvotus (ks. kohta 4 edellä ”Ihomuutokset”)
- Nivelkipu, lihaskipu tai käsien tai jalkojen kipu
- Kuume (ks. kohta 4 edellä ”Kuume”)
- Voimattomuus
- Vilunväristykset
- Heikottava tunne.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Ihovaikutukset, kuten ihon okasolusyöpä (eräs ihosyöpätyyppi), syylän kaltaiset kasvaimet, ihopolyypit, hallitsematon ihon kasvu tai muutokset (tyvisolusyöpä), kuiva iho, ihon kutina tai punoitus, paksuuntuneet, hilseilevät tai karkeat läiskät ihosta (aktiivinen keratoosi), ihovauriot, ihon punaisuus, ihon lisääntynyt herkkyys auringolle
- Ummetus
- Influenssan kaltainen sairaus

Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- Alhainen veren fosforipitoisuus (hypofosfatemia)
- Verensokerin nousu (hyperglykemia)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Uusi melanooma
- Allerginen reaktio (yliherkkyys)
- Silmätulehdus (uveiitti, ks. kohta 4 edellä "Silmäoireet")
- Haimatulehdus (aiheuttaa voimakasta vatsakipua)
- Ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (pannikuliitti)
- Munuaisongelmat, munuaisten vajaatoiminta
- Munuaisten tulehdus.

Mahdolliset haittavaikutukset Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmähoidossa

Kun Tafinlaria käytetään yhdessä trametinibin kanssa, mitä tahansa edellä luetelluista haittavaikutuksista saattaa esiintyä, mutta yleisyys saattaa olla erilainen (yleisempi tai harvinaisempi).

Trametinibin samanaikainen käyttö Tafinlarin kanssa saattaa aiheuttaa myös muita haittavaikutuksia.

Kerro mahdollisimman pian lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin näistä oireista joko ensimmäistä kertaa tai jos oire pahenee.

Lue myös trametinibin pakkausselosteesta tiedot haittavaikutuksista, joita saattaa esiintyä trametinibihoidon aikana.

Tafinlarin ja trametinibin yhdistelmän käytön aikana saattaa esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Nenä- ja nielutulehdus
- Ruokahalun heikentyminen
- Päänsärky
- Huimaus
- Korkea verenpaine (hypertensio)
- Verenvuoto kehon eri osissa, mikä voi olla lievää tai vakavaa
- Yskä
- Mahakipu
- Ummetus
- Ripuli
- Pahoinvointi, oksentelu
- Ihottuma, ihon kuivuus, kutina, ihon punaisuus
- Nivelkipu, lihaskipu tai käsien tai jalkaterien kipu
- Lihaskouristukset
- Voimattomuus, heikotus
- Vilunväristykset
- Käsien tai jalkaterien turvotus (perifeerinen turvotus)
- Kuume
- Flunssan kaltainen sairaus.

Hyvin yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- Poikkeavat maksaan liittyvät verikoearvot.

Yleiset haittavaikutukset (voi ilmaantua enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Virtsatietulehdus
- Ihovaikutukset, mm. ihotulehdus (selluliitti), ihon karvatupen tulehdus, kynsioireet, kuten kynsimarron muutokset, kynsikipu, kynsinahan infektio ja turvotus, märkärakkulainen ihottuma, ihon okasolusyöpä, papillooma (eräänlainen ihokasvain, joka ei ole yleensä haitallinen), syylän kaltaiset kasvaimet, ihon lisääntynyt herkkyys auringolle (ks. myös ”Ihomuutokset” edellä kohdassa 4)
- Elimistön kuivuminen (veden tai nesteiden vähäinen määrä)
- Näön hämärtyminen, näköongelmat, silmätulehdus (uveiitti)
- Sydämen heikentynyt pumppausteho
- Matala verenpaine (hypotensio)
- Paikallinen kudosturvotus
- Hengenahdistus
- Suun kuivuus
- Suun aristus tai haavaumat, limakalvotulehdus
- Aknen kaltaiset oireet
- Ihon uloimman kerroksen paksuuntuminen (hyperkeratoosi), paksuuntuneet, hilseilevät tai karkeat läiskät ihossa (aktiivinen keratoosi), ihon rohtuminen tai halkeilu
- Voimakas hikoilu, yöhikoilu
- Poikkeava hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen
- Käsien ja jalkojen punaisuus, turvotus ja kipu
- Ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus (pannikuliitti)
- Limakalvon tulehdus
- Kasvojen turvotus.

Yleiset haittavaikutukset, jotka voivat tulla esiin verikokeissa

- Veren valkosolujen vähyys
- Veren punasolujen määrän pieneneminen (anemia), verihiutaleiden (veren hyytymiseen osallistuvien solujen) ja tiettyjen veren valkosolujen määrän pieneneminen
- Matala veren natriumpitoisuus (hyponatremia) tai fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- Verensokeriarvojen kohoaminen
- Kreatiinikinaasiarvon suureneminen (entsyymi, jota esiintyy pääasiassa sydämessä, aivoissa ja luustolihaksissa)
- Eräiden maksaentsyymiarvojen suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi ilmaantua enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Uuden ihosyövän (melanooma) ilmaantuminen
- Ihopolyypit
- Allergiset reaktiot (yliherkkyys)
- Silmämuutokset, mukaan lukien nesteen tihkumisesta johtuva turvotus silmässä (korioretinopatia), silmän takaosan valoherkän kalvon (verkkokalvon) irtoaminen tukikerroksistaan ja turvotus silmien ympäristössä
- Normaalista hitaampi sydämen syke ja/tai sydämen sykkeen hidastuminen
- Keuhkotulehdus (pneumoniitti)
- Haimatulehdus
- Suolistotulehdus (koliitti)
- Munuaisten vajaatoiminta
- Munuaisten tulehdus.

Harvinaiset haittavaikutukset (joita voi ilmaantua enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- Reikä (perforaatio) mahalaukun tai suoliston seinämässä

Haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon (esiintymistiheyden arviointi ei ole mahdollista saatavilla olevien tietojen perusteella)

- Sydänlihaksen tulehdus (myokardiitti), joka voi aiheuttaa hengästyneisyyttä, kuumetta, sydämentykytystä ja rintakipua.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tafinlarin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Tafinlaria purkin etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tafinlar sisältää

- Vaikuttava aine on dabrafenibi. Yksi kova kapseli sisältää dabrafenibimesilaattia määrän, joka vastaa 50 mg tai 75 mg dabrafenibia.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti, kolloidinen piidioksidi, punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171) ja hypromelloosi (E464). Kapseleiden merkinnät on tehty mustalla painovärillä, joka sisältää mustaa rautaoksidia (E172), shellakkaa ja propyleeniglykolia.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tafinlar 50 mg kovat kapselit ovat läpinäkymättömiä tummanpunaisia kapseleita, joissa ovat merkinnät 'GS TEW' ja '50 mg'.

Tafinlar 75 mg kovat kapselit ovat läpinäkymättömiä voimakkaan vaaleanpunaisia kapseleita, joissa ovat merkinnät 'GS LHF' ja '75 mg'.

Purkit ovat läpinäkymättömiä valkoisia muovipurkkeja, joissa on muovinen kierrekorkki.

Purkeissa on myös silikageeliä kuivatusaineena pienessä sylinterimuotoisessa säiliössä. Kuivatusaine on pidettävä purkin sisällä eikä sitä saa syödä.

Tafinlar 50 mg ja 75 mg kovat kapselit ovat saatavilla 28 tai 120 kapselin pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole saatavilla maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Espanja
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Iso-Britannia
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
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

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

Latvija

SIA "Novartis Baltics"
Tel: +371 67 887 070

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 Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.