

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg Dabrafenib.

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 75 mg Dabrafenib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

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

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Melanom

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

Adjuvante Melanom-Behandlung

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

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Dosierung

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

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (siehe Tabelle 2). In der adjuvanten Melanom-Therapie sollten die Patienten über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt werden, außer bei Auftreten eines Rezidivs oder inakzeptabler Toxizität.

Vergessene Dosen

Falls eine Dabrafenib-Dosis vergessen wurde, sollte diese Dosis nicht mehr eingenommen werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme weniger als 6 Stunden beträgt.

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

Dosisanpassungen

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

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

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

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

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

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

Tabelle 1 Empfohlene Dosisreduktionen

Dosisstufe	Dabrafenib-Dosis bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib	Trametinib-Dosis* nur bei Anwendung in Kombination mit Dabrafenib
Anfangsdosis	150 mg zweimal täglich	2 mg einmal täglich
Erste Dosisreduktion	100 mg zweimal täglich	1,5 mg einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	75 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	50 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich

Eine Reduktion der Dabrafenib-Dosis unter 50 mg zweimal täglich wird weder für die Monotherapie noch in Kombination mit Trametinib empfohlen. Eine Reduktion der Trametinib-Dosis unter 1 mg einmal täglich in Kombination mit Dabrafenib wird nicht empfohlen.

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

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

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

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

Wenn bei einem Patienten die Nebenwirkungen wirksam behandelt worden sind, kann im Einzelfall eine Dosis-Re-Eskalation nach dem gleichen Schema wie die De-Eskalation bei der Dosisreduktion erwogen werden. Die Dabrafenib-Dosis sollte 150 mg zweimal täglich nicht überschreiten.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sollte die Dosis beider Arzneimittel gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für eines der beiden Arzneimittel erforderlich sind, werden weiter unten für Pyrexie, Uveitis, nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurfkraft (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

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

Pyrexie

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

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

Uveitis

Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokalthérapien kontrolliert werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokalthérapie anspricht, sollte die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung unterbrochen und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

Bei Patienten mit nicht-kutanen malignen Erkrankungen, die eine RAS-Mutation aufweisen, sollte vor einer Weiterbehandlung mit Dabrafenib eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF)/linksventrikuläre Dysfunktion

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

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

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

Falls Patienten mit Verdacht auf ILK oder Pneumonitis, einschließlich Patienten mit neuen oder fortschreitenden pulmonalen Symptomen und Befunden einschließlich Husten, Atemnot, Hypoxie, Pleuraerguss oder Infiltraten, die weiterer Untersuchungen bedürfen, mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelt werden, soll die Fachinformation von Trametinib (Abschnitt 4.2) bezüglich Dosisanpassungen von Trametinib zu Rate gezogen werden. Bei Gabe in Kombination mit Trametinib ist keine Dosisanpassung von Dabrafenib bei ILK oder Pneumonitis erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

Besondere Patientengruppen

Nicht-kaukasische Patienten

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Es wird empfohlen, die Dabrafenib-Dosen jeden Tag zum gleichen Zeitpunkt einzunehmen, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen den Dosen. Bei kombinierter Einnahme von Dabrafenib und Trametinib sollte die einmal tägliche Trametinib-Dosis jeden Tag zur gleichen Zeit und zwar entweder mit der morgendlichen oder mit der abendlichen Dabrafenib-Dosis eingenommen werden.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Bestimmung des BRAF-V600-Status

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

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

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Dabrafenib und Trametinib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb sollten in dieser mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Population andere Behandlungsoptionen vor der Behandlung mit der Kombination in Betracht gezogen werden. Die Behandlungssequenz nach Progression unter einem BRAF-Inhibitor ist nicht etabliert.

Neue maligne Erkrankungen

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

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei Patienten, die mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden Fälle von cuSCC einschließlich Keratoakanthom berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In den klinischen Phase-III-Studien MEK115306 und MEK116513 bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom trat ein cuSCC bei 10 % (22/211) der Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie, beziehungsweise bei 18 % (63/349) der Patienten, die Vemurafenib als Monotherapie erhielten, auf. In der integrierten Sicherheitspopulation der Patienten mit Melanom und fortgeschrittenem NSCLC trat ein cuSCC bei 2 % (19/1076) der Patienten auf, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten. Die mediane Zeit bis zur Erstdiagnose eines cuSCC betrug in der Studie MEK115306 223 Tage (Streuung 56 bis 510 Tage) im Kombinationsarm und 60 Tage (Streuung 9 bis 653 Tage) im Dabrafenib-Monotherapie-Arm. In der Phase-III-Studie BR115532 (COMBI-AD) zur adjuvanten Melanom-Therapie entwickelten 1 % (6/435) der Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, und 1 % (5/432) der Patienten, die Placebo erhielten, ein cuSCC. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines cuSCC betrug im Kombinationsarm der Studie zur adjuvanten Behandlung ungefähr 18 Wochen beziehungsweise 33 Wochen im Placebo-Arm.

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

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

Neue primäre Melanome

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

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

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

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

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

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

Blutungen

Hämorrhagische Ereignisse, einschließlich größerer hämorrhagischer Ereignisse und tödlich verlaufender Blutungen, sind bei Patienten nach Einnahme von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4).

Sehstörungen

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

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

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

Pyrexie

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

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

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

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

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

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

Nierenversagen

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

Hepatische Ereignisse

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

Bluthochdruck

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

Interstitielle Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis

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

Hautausschlag

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

Rhabdomyolyse

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

Pankreatitis

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

Tiefe Venenthrombose/Lungenembolie

Nach Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib kann eine Lungenembolie oder eine tiefe Venenthrombose auftreten. Wenn Patienten Symptome einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose, wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Schwellungen der Arme oder Beine, entwickeln, müssen sie unverzüglich medizinische Hilfe einholen. Trametinib und Dabrafenib müssen bei lebensbedrohlichen Lungenembolien dauerhaft abgesetzt werden.

Schwere kutane Nebenwirkungen

Bei der Anwendung einer Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie wurde vereinzelt von schweren kutanen Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions, SCARs*), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) berichtet, welche lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Vor Beginn der Behandlung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert werden und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome für SCARs auftreten, sollte die Therapie mit Dabrafenib und Trametinib beendet werden.

Gastrointestinale Störungen

Es wurde bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib einnahmen, über Kolitis und gastrointestinale Perforation, auch mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Weitere Informationen siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

Dabrafenib ist ein Induktor von Arzneimittel-abbauenden Enzymen und kann zu einem Wirkungsverlust von vielen häufig angewandten Arzneimitteln (siehe Beispiele im Abschnitt 4.5) führen. Eine kritische Betrachtung des Gebrauchs von Arzneimitteln (*Drug Utilisation Review, DUR*) vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib ist daher unerlässlich. Die gleichzeitige Anwendung von Dabrafenib mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate von bestimmten metabolisierenden Enzymen oder Transportproteinen sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte im Allgemeinen vermieden werden, wenn eine Überwachung auf Wirksamkeit und eine Dosisanpassung nicht möglich sind.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

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

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

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

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

Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

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

Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 und BCRP. Nach gemeinsamer Anwendung einer Einzeldosis Rosuvastatin (einem OATP1B1-, OATP1B3- und BCRP-Substrat) mit wiederholten Dosen Dabrafenib 150 mg zweimal täglich bei 16 Patienten war C_{max} von Rosuvastatin auf das 2,6-Fache erhöht, während die AUC nur minimal verändert war (Anstieg um 7 %). Es ist unwahrscheinlich, dass der Anstieg der C_{max} von Rosuvastatin klinisch relevant ist.

Kombination mit Trametinib

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

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

Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und bis 16 Wochen nach der letzten Dosis von Trametinib bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit von oralen oder systemischen hormonellen Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere effektive Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Sicherheit von Dabrafenib als Monotherapie basiert auf der integrierten Sicherheitspopulation aus fünf klinischen Studien, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 und BRF112680, in die 578 Patienten mit nicht-rezesierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, die mit Dabrafenib 150 mg zweimal täglich behandelt wurden, eingeschlossen waren. Die am häufigsten unter Dabrafenib berichteten Nebenwirkungen (Inzidenz $\geq 15\%$) waren Hyperkeratose, Kopfschmerzen, Pyrexie, Arthralgie, Fatigue, Übelkeit, Papillom, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 3 Nebenwirkungen, über die in der mit Dabrafenib-Monotherapie behandelten integrierten Sicherheitspopulation in den Studien BR113683 (BREAK-3), BR113929 (BREAK-MB), BR113710 (BREAK-2), BR113220 und BR112680 berichtet wurde (n = 578)

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Pyrexie
		Fatigue
		Schüttelfrost
		Asthenie
	Häufig	Grippeartige Erkrankung

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

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Atemnot
	Gelegentlich	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ^g
		Verstopfung
		Durchfall
		Übelkeit
	Häufig	Erbrechen
		Mundtrockenheit
	Gelegentlich	Stomatitis
		Pankreatitis
Selten	Kolitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Gastrointestinale Perforation
		Trockene Haut
		Juckreiz
		Hautausschlag
	Häufig	Erythem ^h
		Akneiforme Dermatitis
		Aktinische Keratose
		Nachtschweiß
		Hyperkeratose
		Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom
		Hautläsion
		Hyperhidrose
		Pannikulitis
		Hautfissuren
	Photosensitivität	
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom
		Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen
Generalisierte exfoliative Dermatitis		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Arthralgie
		Myalgie
		Schmerzen in den Extremitäten
		Muskelkrämpfe ⁱ

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen
		Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Schüttelfrost
		Asthenie
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Grippeartige Erkrankung
		Schleimhautentzündung
		Gesichtsödem
Untersuchungen	Sehr häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Gamma-Glutamyl-Transferase
		Anstieg der Kreatin-Phosphokinase im Blut

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

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

^c Papillom, Papillom der Haut

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

^e einschließlich Arzneimittelüberempfindlichkeit

^f Blutungen an verschiedenen Stellen, einschließlich intrakraniellen Blutungen und tödlich verlaufenden Blutungen

^g Oberbauch- und Unterleibsschmerzen

^h Erythem, generalisiertes Erythem

ⁱ Muskelkrämpfe, muskuloskelettale Steifheit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

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

Neue primäre Melanome

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

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

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

Blutungen

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

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

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

Pyrexie

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

Hepatische Ereignisse

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

Bluthochdruck

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

Arthralgien

In der integrierten Sicherheitspopulation wurde unter Dabrafenib-Monotherapie (25 %) und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (25 %) sehr häufig über Arthralgien berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich (< 1 %) wurde vom Grad 3 berichtet, der Grad 4 wurde nicht beobachtet.

Hypophosphatämie

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

Pankreatitis

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

Nierenversagen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

In der integrierten Sicherheitspopulation von Patienten unter Behandlung mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (n = 1076) waren 265 Patienten (25 %) mindestens 65 Jahre und 62 Patienten (6 %) mindestens 75 Jahre alt. Der Anteil an Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, war in allen klinischen Studien bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar mit Patienten ab 65 Jahren. Patienten im Alter ab 65 Jahre hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, schwerwiegende Nebenwirkungen zu bekommen sowie Nebenwirkungen zu erleiden, die zu einem dauerhaften Absetzen des Arzneimittels, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung führen können, als Patienten unter 65 Jahren.

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination Dabrafenib und Trametinib wurden in einer mehrkohortigen, offenen Phase-II-Studie bei Patienten mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen untersucht. Das bei diesen Patienten beobachtete Sicherheitsprofil scheint mit dem integrierten Sicherheitsprofil der Kombination übereinzustimmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Tabelle 5 Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen

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

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

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

Kombination mit Trametinib

Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib *in vitro* eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert *in vivo* die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom

• Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Nicht vorbehandelte Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit der empfohlenen Trametinib-Dosis (2 mg einmal täglich) in Kombination mit Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation wurde in zwei Phase-III-Studien und einer unterstützenden Phase-I/II-Studie geprüft.

Studie MEK115306 (COMBI-d):

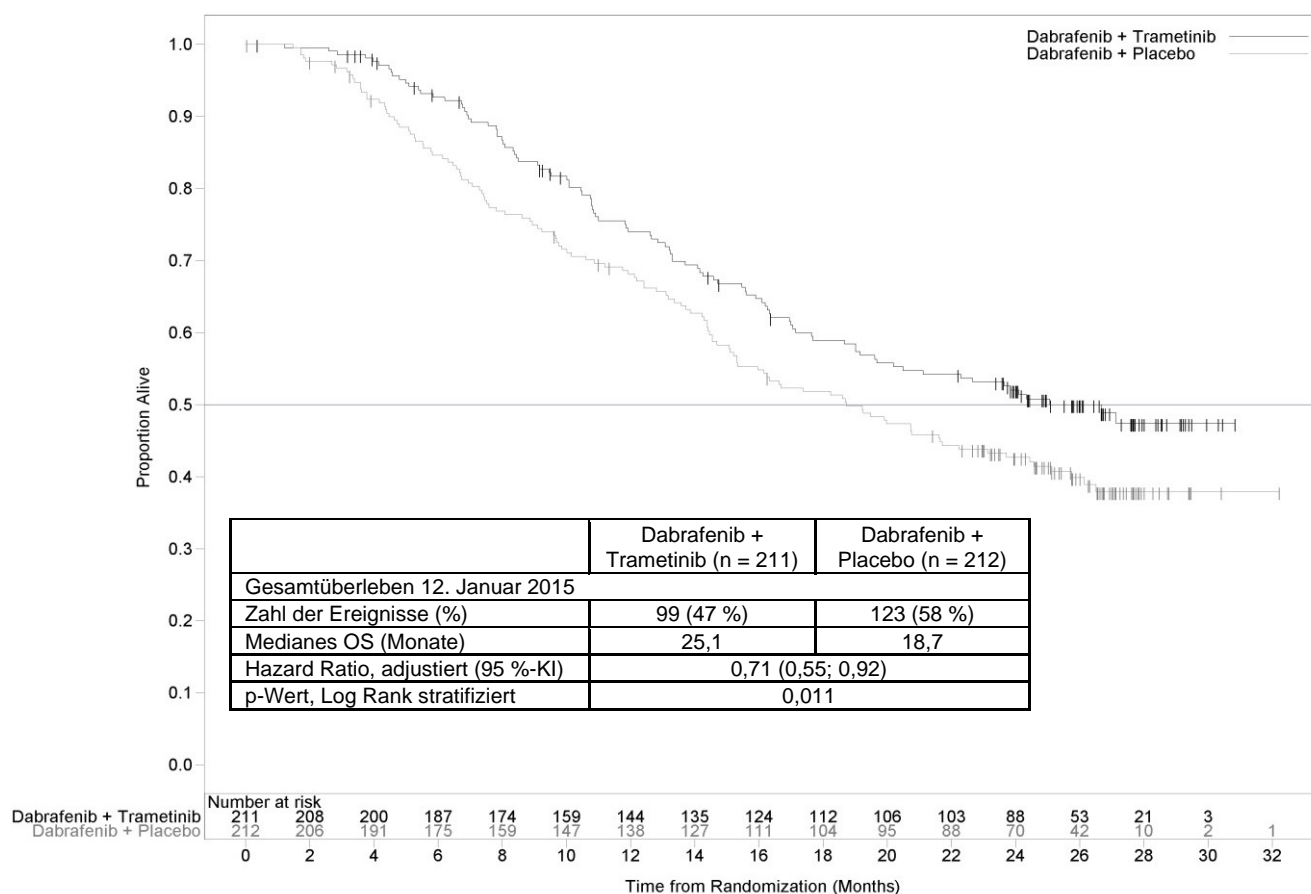
Die Studie MEK115306 war eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegen Dabrafenib und Placebo in der Erstlinientherapie von Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom der Haut mit der BRAF-V600E/K-Mutation. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) mit dem Gesamtüberleben (OS) als wesentlichen sekundären Endpunkt. Die Patienten wurden nach dem Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert (> der oberen Grenze des Normalwerts (ULN) versus \leq ULN) und der BRAF-Mutation (V600E versus V600K) stratifiziert.

Insgesamt wurden 423 Studienteilnehmer 1:1 randomisiert, entweder in den Kombinationstherapie-Arm (n = 211) oder in den Monotherapie-Arm mit Dabrafenib (n = 212). Die meisten Studienteilnehmer waren kaukasischer Abstammung (> 99 %) und männlich (53 %), mit einem medianen Alter von 56 Jahren (28 % waren 65 Jahre und älter). Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine Erkrankung im Stadium IVM1c (67 %). Die meisten Studienteilnehmer hatten einen LDH-Wert \leq ULN (65 %), einen Allgemeinzustand (PS) von 0 (72 %) nach *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) und eine viszerale Erkrankung (73 %) vor Beginn der Behandlung. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte eine BRAF-V600E-Mutation (85 %). Es wurden keine Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie eingeschlossen.

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

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

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



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

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

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

a – Progressionsfreies Überleben („*Progression-free survival*“) (nach Einschätzung der Prüferärzte)

b – Gesamtansprechrte („*Overall response rate*“) = Komplettremission + Teilremission

c – Dauer des Ansprechens („*Duration of Response*“)

d – Zum Berichtszeitpunkt hielt das Ansprechen nach Einschätzung der Prüferärzte in der Mehrzahl der Fälle ($\geq 59\%$) noch an

e – Berechnete Differenz in der Gesamtansprechrte, basierend auf den nicht gerundeten Ergebnissen der Gesamtansprechrten

NR = Nicht erreicht

Studie MEK116513 (COMBI-v):

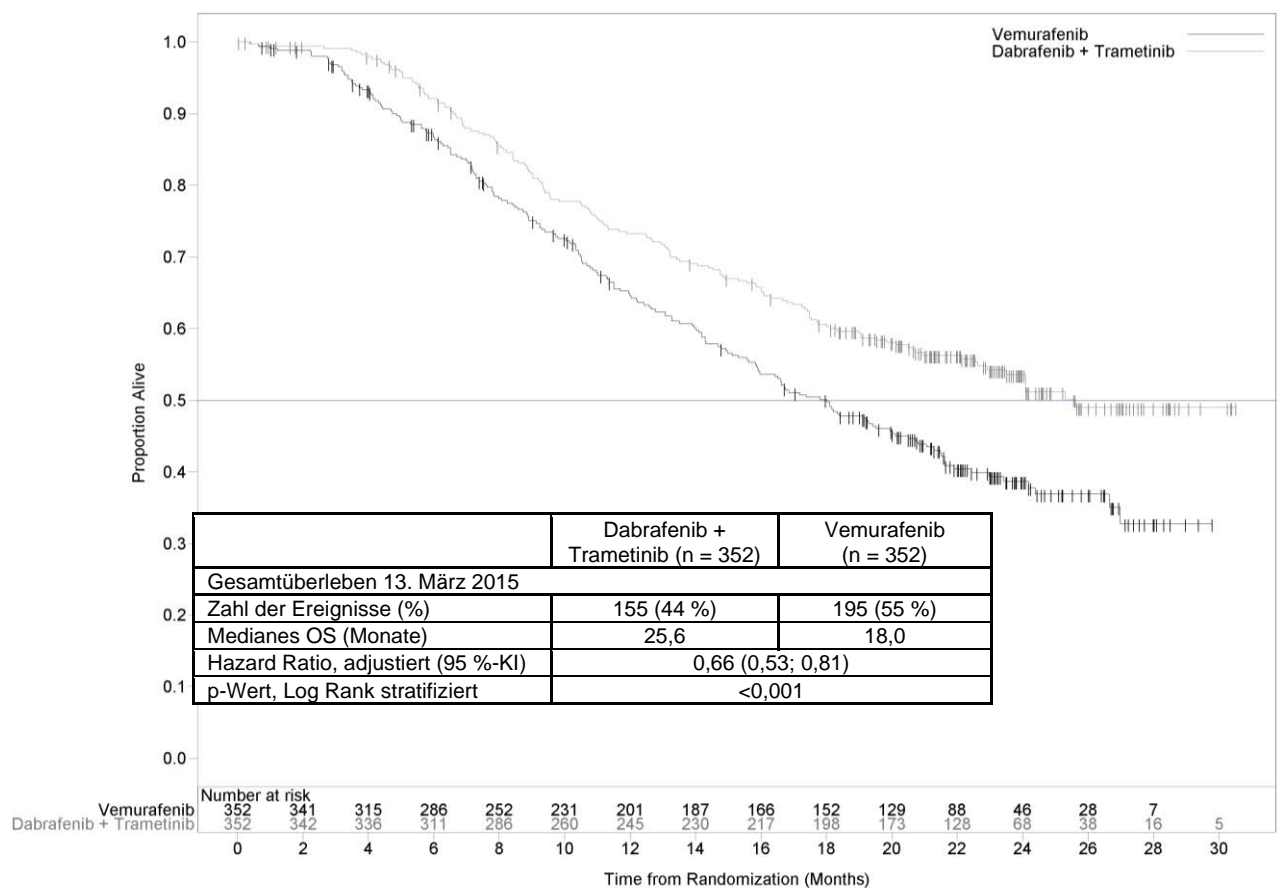
Die Studie MEK116513 war eine 2-armige randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination von Dabrafenib und Trametinib gegen die Monotherapie mit Vemurafenib beim nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben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

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

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

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

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



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

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

Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS		
Progression oder Tod, n (%)	166 (47)	217 (62)
Medianes PFS (Monate) (95 %-KI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,56 (0,46; 0,69)	
p-Wert	< 0,001	
ORR (95 %-KI)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)
Differenz ORR (95 %-KI)	13 (5,7; 20,2)	
p-Wert	0,0005	
DoR (Monate) Median (95 %-KI)	13,8 (11,0; NR)	7,5 (7,3; 9,3)

Patienten mit vorausgegangener BRAF-Inhibitor-Therapie

Es gibt wenige Daten für die Kombination Dabrafenib und Trametinib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorausgegangenen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.

Teil B der Studie BRF113220 beinhaltete eine Kohorte von 26 Patienten, die unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progredient waren. Die Kombination aus 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich zeigte eine begrenzte klinische Aktivität bei Patienten, die unter der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor progredient waren. Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfarzte betrug 15 % (95 %-KI: 4,4; 34,9) und das mediane PFS 3,6 Monate (95 %-KI: 1,9; 5,2). Ähnliche Ergebnisse wurden im Teil C dieser Studie bei den 45 Patienten, die aus dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm in den Kombinationsarm mit 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich gewechselt waren, gesehen. Bei diesen Patienten wurde eine bestätigte Ansprechrate von 13 % (95 %-KI: 5,0; 27,0) mit einem medianen PFS von 3,6 Monaten (95 %-KI: 2; 4) beobachtet.

Patienten mit Hirnmetastasen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF-V600-Mutation, das im Gehirn Metastasen gebildet hat, wurde in einer nicht-randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie (COMBI-MB-Studie) untersucht. Insgesamt wurden 125 Patienten in vier Kohorten aufgenommen:

- Kohorte A: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600E-Mutation und asymptomatischen Hirnmetastasen ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.
- Kohorte B: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600E-Mutation und asymptomatischen Hirnmetastasen mit vorheriger lokaler, auf das Gehirn gerichteter Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.
- Kohorte C: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600D/K/R-Mutation mit asymptomatischen Hirnmetastasen, mit oder ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1.
- Kohorte D: Patienten mit Melanom mit BRAF-V600D/E/K/R-Mutation mit symptomatischen Hirnmetastasen, mit oder ohne vorherige lokale, auf das Gehirn gerichtete Therapie und ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 oder 2.

Der primäre Endpunkt der Studie war das intrakranielle Ansprechen in Kohorte A, definiert als der Prozentsatz der Patienten mit einem bestätigten intrakraniellen Ansprechen, das vom Prüfer anhand der modifizierten Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 bewertet wurde. Intrakranielles Ansprechen, jeweils in den Kohorten B, C und D vom Prüfer beurteilt, waren sekundäre Endpunkte der Studie. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs, der durch das breite 95 %-KI widergespiegelt wird, sollten die Ergebnisse in den Kohorten B, C und D mit Vorsicht interpretiert werden. Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8 Daten zur Wirksamkeit nach Einschätzung der Prüferärzte aus der COMBI-MB-Studie

Endpunkte/ Bewertung	Gesamte behandelte Patientenpopulation			
	Kohorte A n = 76	Kohorte B n = 16	Kohorte C n = 16	Kohorte D n = 17
Intrakranielle Ansprechrare, % (95 %-KI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
Dauer des intrakraniellen Ansprechens, Median, Monate (95 %-KI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Gesamt-Ansprechrare, % (95 %-KI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
Progressionsfreies Überleben, Median, Monate (95 %-KI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Gesamtüberleben, Median, Monate (95 %-KI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

KI = Konfidenzintervall

NR = Nicht erreicht

- Monotherapie mit Dabrafenib

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

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

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

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

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

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

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Analyse mit den zum Stichtag 19. Dezember 2011 vorliegenden Daten wurde eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes PFS (HR = 0,30; 95 %-KI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$) erzielt. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Post-hoc-Analyse mit einer zusätzlichen Nachbeobachtung über 6 Monate sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Die Daten zum OS aus einer weiteren Post-hoc-Analyse, die auf den zum Stichtag 18. Dezember 2012 vorliegenden Daten beruht, sind in Abbildung 3 abgebildet.

Tabelle 9 Wirksamkeit bei nicht vorbehandelten Patienten (BREAK-3 Studie, 25. Juni 2012)

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

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

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

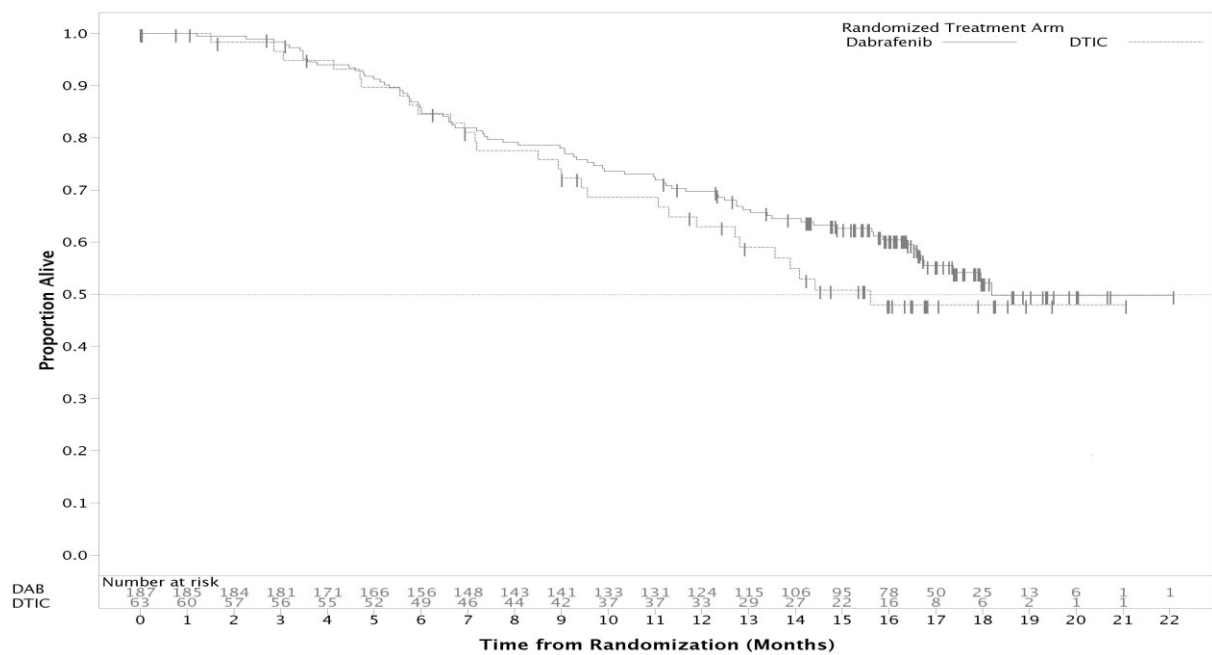
Tabelle 10 Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

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

^(a) Keine Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Überwechselns

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

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



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

BREAK-MB war eine multizentrische, offene Zwei-Kohorten-Studie der Phase II und dazu konzipiert, das intrakranielle Ansprechen auf Dabrafenib bei Studienteilnehmern mit histologisch bestätigtem (Stadium IV) Melanom mit Hirnmetastasen und einer BRAF (V600E oder V600K)-Mutation zu beurteilen. Die Studienteilnehmer wurden entweder in die Kohorte A (Studienteilnehmer ohne vorangegangene Lokaltherapie der Hirnmetastasen) oder in die Kohorte B (Studienteilnehmer mit vorangegangener Lokaltherapie der Hirnmetastasen) eingeschlossen.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das intrakranielle Gesamtansprechen (*Overall Intracranial Response Rate, OIRR*) nach Einschätzung der Prüfarzte in der Population mit der V600E-Mutation. Das bestätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11 Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen (BREAK-MB-Studie)

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

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; NR: nicht erreicht; NA: nicht anwendbar

a Bestätigtes Ansprechen.

b Diese Studie wurde konzipiert, um bei Studienteilnehmern mit der BRAF-V600E-Mutation die Null-Hypothese einer OIRR ≤ 10 % (basierend auf historischen Ergebnissen) entweder zu unterstützen oder zugunsten der Alternativ-Hypothese einer OIRR ≥ 30 % abzulehnen.

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

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

Die bestätigte Ansprechrte nach Einschätzung der Prüfarzte bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation (n = 76) betrug 59 % (95 %-KI: 48,2; 70,3) und die mediane DoR 5,2 Monate (95 %-KI: 3,9; nicht abschätzbar), basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten. Bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600K-Mutation (n = 16) betrug die Ansprechrte 13 % (95 %-KI: 0,0; 28,7) mit einer medianen DoR von 5,3 Monaten (95 %-KI: 3,7; 6,8). Obwohl durch die geringe Patientenzahl begrenzt, scheint das mediane Gesamtüberleben konsistent zu den Daten bei Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation zu sein.

Adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium III

BRF115532 (COMBI-AD)

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

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 12 Monaten entweder die Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich) oder zwei Placebos. Voraussetzung für den Studieneinschluss war eine vollständige Resektion des Melanoms mit vollständiger Lymphadenektomie innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor Randomisierung. Es war keine vorherige systemische Krebsbehandlung, einschließlich Radiotherapie, zulässig. Patienten mit früheren malignen Erkrankungen in der Vorgeschichte durften in die Studie aufgenommen werden, wenn sie für mindestens 5 Jahre krankheitsfrei waren. Patienten, die sich mit Malignitäten mit bestätigten aktivierenden RAS-Mutationen vorstellten, durften nicht eingeschlossen werden. Die Patienten wurden stratifiziert nach BRAF-Mutationsstatus (V600E beziehungsweise V600K) und Stadium der Erkrankung vor dem chirurgischen Eingriff gemäß der *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 7. Edition)-Klassifikation des Melanoms (nach Unterstadien des Stadiums III, unter Angabe verschiedener Levels der Lymphknotenbeteiligung sowie primäre Tumorgröße und Ulzeration). Der primäre Endpunkt war das rezidiv-freie Überleben (RFS, *relapse-free survival*) nach Einschätzung des Prüfarztes, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache. Eine radiologische Tumorbeurteilung wurde in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate durchgeführt, danach alle 6 Monate, bis das erste Rezidiv beobachtet wurde. Sekundäre Endpunkte beinhalten das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*; wesentlicher sekundärer Endpunkt), Rezidivfreiheit (FFR, *freedom from relapse*) und das fernmetastasen-freie Überleben (DMFS, *distant metastasis-free survival*).

Insgesamt wurden 870 Patienten randomisiert, entweder in den Kombinationstherapie-Arm (n = 438) oder den Placebo-Arm (n = 432). Die meisten Patienten waren kaukasischer Abstammung (99 %) und männlich (55 %), mit einem medianen Alter von 51 Jahren (18 % waren ≥ 65 Jahre). Die Studie schloss Patienten aller Unterstadien der Erkrankung des Stadiums III vor Resektion ein; bei 18 % dieser Patienten war die Lymphknotenbeteiligung nur mikroskopisch identifizierbar, und sie hatten keine primäre Tumorulzeration. Die Mehrheit der Patienten wies eine BRAF-V600E-Mutation (91 %) auf. Die mediane Nachbeobachtungszeit (Zeit von der Randomisierung bis zum letzten Kontakt oder Tod) betrug 2,83 Jahre im Kombinations-Arm mit Dabrafenib und Trametinib und 2,75 Jahre im Placebo-Arm.

Die Ergebnisse der Primäranalyse bezüglich RFS werden in Tabelle 12 dargestellt. Die Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des primären Endpunkts RFS, mit einem medianen RFS von 16,6 Monaten im Placebo-Arm und einem noch nicht erreichten medianen RFS im Kombinationstherapie-Arm (HR: 0,47; 95 %-Konfidenzintervall: (0,39; 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Der beobachtete Vorteil bezüglich des RFS wurde konsistent über alle Subgruppen der Patienten hinweg, einschließlich Alter, Geschlecht und ethnischer Gruppe, bewiesen. Die Ergebnisse waren auch über die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium und BRAF-V600-Mutationstyp hinweg konsistent.

Tabelle 12 RFS nach Beurteilung des Prüfarztes für die Studie BRF115532 (COMBI-AD)

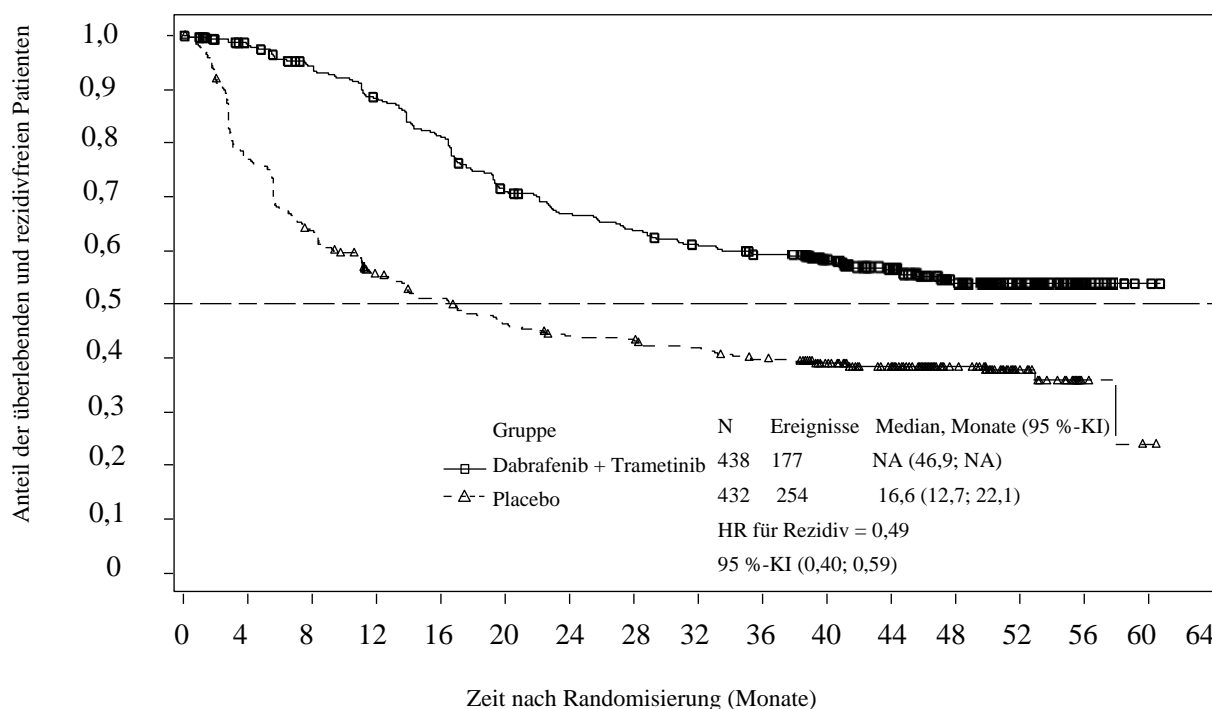
RFS-Parameter	Dabrafenib + Trametinib n = 438	Placebo n = 432
Zahl der Ereignisse, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Rezidiv	163 (37 %)	247 (57 %)
Rezidiv mit Fernmetastasen	103 (24 %)	133 (31 %)
Tod	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Median (Monate)	NE	16,6
(95 %-KI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard Ratio ^[1]		0,47
(95 %-KI)		(0,39; 0,58)
p-Wert ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
1-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-Jahres-Rate (95 %-KI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Die Hazard Ratio wird nach dem stratifizierten Pike-Modell ermittelt.

^[2] Der p-Wert wird nach dem zweiseitigen, stratifizierten *logrank-Test* ermittelt (Stratifizierung nach Krankheitsstadium (IIIA bzw. IIIB bzw. IIIC) und BRAF-V600-Mutationstyp (V600E bzw. V600K))
NE = nicht einschätzbar (*not estimable*)

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

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



Patienten unter Risiko

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

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

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Studie BRF113928

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde in einer multizentrischen, nicht-randomisierten, offenen Phase-II-Studie mit 3 Kohorten untersucht, bei der Patienten mit NSCLC im Stadium IV mit einer BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen wurden. Primärer Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR) unter Berücksichtigung der RECIST 1.1, beurteilt durch den Prüfarzt. Sekundäre Endpunkte beinhalteten Dauer des Ansprechens (DoR), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Sicherheit und Populationspharmakokinetik. ORR, DoR und PFS wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse auch durch ein unabhängiges Bewertungsgremium (IRC, *Independent Review Committee*) beurteilt.

Die Kohorten wurden sequentiell rekrutiert:

- Kohorte A: Monotherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich), 84 Patienten rekrutiert. 78 Patienten hatten zuvor eine systemische Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.
- Kohorte B: Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich), 59 Patienten rekrutiert. 57 Patienten hatten zuvor 1 bis 3 Linien einer systemischen Behandlung für ihre metastasierte Erkrankung erhalten. 2 Patienten hatten keine vorherige systemische Behandlung erhalten und wurden in die Analyse der in Kohorte C rekrutierten Patienten eingeschlossen.
- Kohorte C: Kombinationstherapie (Dabrafenib 150 mg zweimal täglich und Trametinib 2 mg einmal täglich), 34 Patienten. Alle Patienten erhielten die Studienmedikation als Erstlinien-Therapie für ihre metastasierte Erkrankung.

Unter den insgesamt 93 Patienten, die in den Kohorten B und C für die Kombinationstherapie rekrutiert wurden, waren die meisten Patienten Kaukasier (> 90 %) und zu einem ähnlichen Anteil weiblich beziehungsweise männlich (54 % beziehungsweise 46 %), mit einem medianen Alter von 64 Jahren in der zweiten oder späteren Therapielinie, und von 68 Jahren bei Patienten in der ersten Therapielinie. Die meisten (94 %) der für die mit Kombinationstherapie behandelten Kohorten rekrutierten Patienten hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1. 26 Patienten (28 %) hatten niemals geraucht. Die Mehrheit der Patienten hatte eine nicht-plattenepitheliale Histologie. In der vorbehandelten Population hatten 38 Patienten (67 %) eine systemische Therapielinie für ihre metastasierte Erkrankung erhalten.

Der primäre Endpunkt, die durch die Prüfarzte bewertete ORR, betrug in der Erstlinien-Population 61,1 % (95 %-KI, 43,5 %; 76,9 %) und in der vorbehandelten Population 66,7 % (95 %-KI, 52,9 %; 78,6 %). Damit wird statistische Signifikanz zur Ablehnung der Nullhypothese, dass die ORR für Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in dieser Population mit NSCLC kleiner oder gleich 30 % beträgt, erreicht. Die Ergebnisse der ORR nach Bewertung des IRC waren konsistent mit der Einschätzung der Prüfarzte. Das Ansprechen war dauerhaft mit einer medianen DoR von 9,8 Monaten (95 %-KI, 6,9; 16,0) in der vorbehandelten Population nach Beurteilung der Prüfarzte. In der Erstlinien-Population hatten 68 % der Patienten nach 9 Monaten keinen Progress. Die mediane DoR und PFS waren noch nicht abschätzbar (Tabelle 13). Die Wirksamkeit der Kombination mit Trametinib war im indirekten Vergleich mit der Dabrafenib-Monotherapie in Kohorte A überlegen.

Tabelle 13 Zusammenfassung der Wirksamkeit in den Kohorten mit Kombinationstherapie, basierend auf Beurteilung durch den Prüfarzt und unabhängiger radiologischer Beurteilung

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

¹ Stichtag: 8. August 2016

² NE: Nicht auswertbar (*Not Evaluable*)

³ Medianes PFS derzeit nicht abschätzbar

⁴ Die Ereignisrate für die Berechnung des OS war 28 %, der festgelegte Medianwert ist folglich noch nicht ausgereift

QT-Verlängerung

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Verteilung

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

Biotransformation

Die Verstoffwechslung von Dabrafenib verläuft primär über CYP2C8 und CYP3A4 unter Bildung von Hydroxy-Dabrafenib, das weiter zum Carboxy-Dabrafenib über CYP3A4 oxidiert wird. Carboxy-Dabrafenib kann zum Desmethyl-Dabrafenib über einen nicht-enzymatischen Prozess decarboxyliert werden. Carboxy-Dabrafenib wird sowohl über die Galle als auch über den Urin ausgeschieden. Desmethyl-Dabrafenib kann auch im Darm gebildet und rückresorbiert werden. Desmethyl-Dabrafenib wird durch CYP3A4 zu oxidativen Metaboliten verstoffwechselt. Die terminale Halbwertszeit von Hydroxy-Dabrafenib entspricht der der Muttersubstanz mit einer Halbwertszeit von 10 h, während die Carboxy- und Desmethyl-Metaboliten längere Halbwertszeiten (21 bis 22 Stunden) vorweisen. Die mittleren AUC-Verhältnisse von Metaboliten zur Muttersubstanz nach wiederholter Gabe betragen 0,9, 11 und 0,7 für Hydroxy-, Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib. Basierend auf der Exposition, der relativen Wirkstärke und den pharmakokinetischen Eigenschaften tragen sowohl Hydroxy- als auch Desmethyl-Dabrafenib wahrscheinlich zur klinischen Aktivität von Dabrafenib bei, dagegen entfaltet Carboxy-Dabrafenib wahrscheinlich keine signifikante Aktivität.

In-vitro-Beurteilung des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

Elimination

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

Nach einer oralen Dosis läuft der Haupteliminationsweg von Dabrafenib über die Metabolisierung via CYP3A4 und CYP2C8. Von Dabrafenib abstammendes Material wird vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden, wobei 71 % einer oralen Dosis im Stuhl wiedergefunden wurden; 23 % der Dosis wurde nur in Form von Metaboliten im Urin wiedergefunden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

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

Körpergewicht und Geschlecht

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

Ethnische Gruppen

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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

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

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

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

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

Kombination mit Trametinib

In einer Studie an Hunden, in der Trametinib und Dabrafenib als Kombination über 4 Wochen gegeben wurden, wurden Anzeichen einer gastrointestinalen Toxizität und einer verringerten lymphatischen Thymus-Zellstruktur bei niedrigerer Exposition beobachtet als bei Hunden nach alleiniger Gabe von Trametinib. Ansonsten wurde ein ähnliches Toxizitätsprofil als in vergleichbaren Monotherapie-Studien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Kapselhülle

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

Drucktinte

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jede Flasche enthält entweder 28 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

EU/1/13/865/001
EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

EU/1/13/865/003
EU/1/13/865/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tafinlar 50 mg Hartkapseln
Dabrafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg Dabrafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

28 Kapseln
120 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder verzehren.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

tafinlar 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tafinlar 50 mg Kapseln
Dabrafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg Dabrafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

28 Kapseln
120 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tafinlar 75 mg Hartkapseln
Dabrafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 75 mg Dabrafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

28 Kapseln
120 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder verzehren.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

tafinlar 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tafinlar 75 mg Kapseln
Dabrafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 75 mg Dabrafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Hartkapsel

28 Kapseln
120 Kapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Tafinlar 50 mg Hartkapseln Tafinlar 75 mg Hartkapseln Dabrafenib

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Tafinlar und wofür wird es angewendet?

Tafinlar ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dabrafenib enthält. Es wird entweder allein oder in Kombination mit einem anderen Arzneimittel, das Trametinib enthält, bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer Art von Hautkrebs, Melanom genannt, der sich in andere Körperregionen ausgebreitet hat oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann, angewendet.

Tafinlar in Kombination mit Trametinib wird auch verwendet, um zu verhindern, dass ein Melanom, das chirurgisch entfernt wurde, wieder auftritt.

Tafinlar in Kombination mit Trametinib wird ebenfalls zur Behandlung einer Art von Lungenkrebs namens nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) angewendet.

Beide Krebsarten haben eine bestimmte Veränderung (Mutation) an der Position V600 des sogenannten BRAF-Gens. Die Mutation in diesem Gen kann zur Entstehung der Krebserkrankung beigetragen haben. Ihr Arzneimittel zielt auf Proteine, die von diesem mutierten Gen gebildet werden, ab, und verzögert oder stoppt die Entwicklung Ihrer Krebserkrankung.

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

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

Falls Ihr Arzt entscheidet, dass Sie mit der Kombination von Tafinlar und Trametinib behandelt werden sollen, **lesen Sie die Gebrauchsinformation zu Trametinib sowie diese Gebrauchsinformation sorgfältig durch.**

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

Tafinlar darf nicht eingenommen werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Dabrafenib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels **sind**.

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Tafinlar einnehmen. Ihr Arzt muss wissen, wenn Sie:

- **Leberprobleme** haben.
- **Nierenprobleme** haben oder hatten.
Ihr Arzt wird Ihnen Blutproben abnehmen, um Ihre Leber- und Nierenfunktion zu überwachen, während Sie Tafinlar einnehmen.
- **eine andere Krebsart als ein Melanom oder NSCLC hatten**, da für Sie ein größeres Risiko bestehen kann, anderen Hautkrebs oder andere Krebsarten als Hautkrebs zu entwickeln, wenn Sie Tafinlar einnehmen.

Bevor Sie Tafinlar in Kombination mit Trametinib einnehmen, muss Ihr Arzt ferner wissen, wenn Sie:

- Herzbeschwerden wie Herzversagen oder Probleme mit Ihrem Herzschlag haben.
- Augenbeschwerden einschließlich einer Verstopfung der Vene, die aus dem Auge herausführt, (Netzhautvenenverschluss) oder eine Augenschwellung infolge einer Flüssigkeitsansammlung (Chorioretinopathie) haben.
- irgendwelche Lungen- oder Atemprobleme haben, einschließlich Atembeschwerden, die oft von trockenem Husten, Kurzatmigkeit und Ermüdung begleitet sind.
- irgendwelche gastrointestinalen Probleme wie Divertikulitis (entzündete Ausstülpungen im Dickdarm) oder Metastasen im Magen-Darm-Trakt haben oder hatten.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie glauben, dass eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft.

Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

Bei einigen Menschen, die Tafinlar einnehmen, können sich andere Krankheiten und Zustände entwickeln, die schwerwiegend sein können. Sie müssen wissen, auf welche wichtigen Anzeichen und Symptome Sie achten müssen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Einige dieser Symptome (Blutungen, Fieber, Hautveränderungen und Augenprobleme) sind in diesem Abschnitt kurz beschrieben, ausführlichere Informationen sind im Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ zu finden.

Blutungen

Die Einnahme von Tafinlar in Kombination mit Trametinib kann ernsthafte Blutungen verursachen, einschließlich Blutungen in Ihrem Gehirn, im Verdauungsapparat (wie Magen, Mastdarm oder Dick- und Dünndarm), den Lungen oder anderen Organen, die zum Tod führen können. Symptome können beinhalten:

- Kopfschmerzen, Schwindel oder Schwächegefühl
- Blut im Stuhl oder schwarze Stühle
- Blut im Urin
- Magenschmerzen
- Aushusten / Erbrechen von Blut

Informieren Sie so schnell wie möglich **Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Fieber

Die Einnahme von Tafinlar oder der Kombination von Tafinlar und Trametinib kann Fieber verursachen, wobei dies bei Einnahme der Kombination wahrscheinlicher ist (siehe auch Abschnitt 4). In einigen Fällen können Personen mit Fieber einen niedrigen Blutdruck, Schwindel oder andere Symptome entwickeln.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine Körpertemperatur über 38,5 °C entwickeln, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Herzerkrankung

Tafinlar kann bei Personen, die Tafinlar in Kombination mit Trametinib einnehmen, Herzbeschwerden verursachen oder bestehende Herzbeschwerden verschlimmern (siehe auch „Herzerkrankung“ im Abschnitt 4).

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

Hautveränderungen, die auf einen neu auftretenden Hautkrebs hinweisen können

Ihr Arzt wird Ihre Haut untersuchen, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, und in regelmäßigen Abständen, während Sie das Arzneimittel einnehmen. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn Sie irgendwelche Hautveränderungen bemerken, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, oder nach der Behandlung (siehe auch Abschnitt 4).

Augenprobleme

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

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine Augenrötung oder Reizung, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen oder andere Veränderungen des Sehvermögens während der Behandlung bemerken (siehe auch Abschnitt 4).

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

➔ **Lesen Sie die Information über Fieber, Hautveränderungen und Augenprobleme im Abschnitt 4 dieser Packungsbeilage. Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eines der aufgeführten Anzeichen und Symptome bekommen.**

Leberprobleme

Tafinlar in Kombination mit Trametinib kann Leberprobleme verursachen, die sich zu ernsthaften Zuständen wie Leberentzündungen oder Leberversagen, die tödlich verlaufen können, entwickeln können. Ihr Arzt wird Sie regelmäßig untersuchen. Anzeichen, dass Ihre Leber nicht mehr richtig arbeiten könnte, beinhalten:

- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Magenschmerzen (Unterleibsschmerzen)
- Gelbfärbung Ihrer Haut oder Ihrer Augen (Gelbsucht)
- Dunkelfärbung des Urins
- Hautjucken

Informieren Sie so schnell wie möglich **Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

Muskelschmerzen

Tafinlar in Kombination mit Trametinib kann zu einem Zerfall von Muskelgewebe führen (Rhabdomyolyse). **Informieren Sie** so schnell wie möglich **Ihren Arzt**, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken.

- Muskelschmerzen
- Dunkelfärbung des Urins infolge von Nierenschäden

Falls erforderlich, wird Ihr Arzt entscheiden, Ihre Behandlung zu unterbrechen oder ganz zu beenden.

Perforation des Magens oder der Darmwand (Magen-/Darmdurchbruch)

Die Einnahme der Kombination von Tafinlar und Trametinib kann das Risiko der Entwicklung eines Magen- oder Darmdurchbruchs erhöhen. **Informieren Sie** so schnell wie möglich **Ihren Arzt**, wenn Sie starke Bauchschmerzen haben.

Schwere Hautreaktionen

Vereinzelt wurde berichtet, dass bei Einnahme von Tafinlar in Kombination mit Trametinib schwere Hautreaktionen auftreten können. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie Veränderungen an Ihrer Haut bemerken (siehe Abschnitt 4 zu Symptomen, auf die man achten sollte).

Kinder und Jugendliche

Tafinlar wird nicht für Kinder und Jugendliche empfohlen. Die Wirkungen von Tafinlar bei Menschen unter 18 Jahren sind nicht bekannt.

Einnahme von Tafinlar zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Einige Arzneimittel können möglicherweise die Wirkung von Tafinlar verändern, oder die Wahrscheinlichkeit, dass bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, erhöhen. Tafinlar kann möglicherweise die Wirkung einiger Arzneimittel verändern. Dazu gehören:

- Hormone enthaltende **Empfängnisverhütungsmittel** (*Kontrazeptiva*) wie die Pille, Injektionen oder Pflaster
- Warfarin und Acenocoumarol, Arzneimittel zur **Blutverdünnung**
- Digoxin, zur Behandlung der **Herzschwäche**
- Arzneimittel zur Behandlung von **Pilzinfektionen** wie Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol
- einige Kalziumkanalblocker, die zur Behandlung des **Bluthochdrucks** angewendet werden, wie Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin oder Verapamil
- Arzneimittel zur Behandlung von **Krebs** wie Cabazitaxel
- einige Arzneimittel zur **Senkung von Fett (Lipiden)** im Blut wie Gemfibrozil
- einige Arzneimittel zur Behandlung **psychiatrischer Erkrankungen** wie Haloperidol
- einige **Antibiotika** wie Clarithromycin, Doxycyclin und Telithromycin
- einige Arzneimittel zur Behandlung **der Tuberkulose (TBC)** wie Rifampicin
- Arzneimittel zur **Cholesterinsenkung** wie Atorvastatin und Simvastatin
- einige **Immunsuppressiva** wie Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus
- einige **antientzündliche** Arzneimittel wie Dexamethason und Methylprednisolon
- einige Arzneimittel zur Behandlung der **HIV-Infektion** wie Ritonavir, Amprenavir, Indinavir, Darunavir, Delavirdin, Efavirenz, Fosamprenavir, Lopinavir, Nelfinavir, Tipranavir, Saquinavir und Atazanavir
- einige Arzneimittel zur **Schmerzlinderung** wie Fentanyl und Methadon
- Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen (**Epilepsie**) wie Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Valproinsäure oder Carbamazepin
- **antidepressive** Arzneimittel wie Nefazodon und das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

➔ **Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal**, wenn Sie eines von diesen Arzneimitteln einnehmen (oder sich nicht sicher sind). Ihr Arzt wird entscheiden, ob die Dosis anzupassen ist.

Führen Sie eine Liste der von Ihnen eingenommenen Arzneimittel mit sich, so dass Sie diese Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen können.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Tafinlar wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Tafinlar wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es das ungeborene Kind schädigen kann.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während sie Tafinlar einnehmen und für mindestens 2 Wochen, nachdem Sie es abgesetzt haben, sowie für mindestens 16 Wochen nach der letzten Dosis von Trametinib, wenn Sie Tafinlar in Kombination mit Trametinib einnehmen.
- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung, die Hormone enthalten (wie die Pille, Injektionen oder Pflaster) wirken möglicherweise nicht richtig, während Sie Tafinlar oder die Kombination (sowohl Tafinlar als auch Trametinib) einnehmen. Sie müssen eine andere wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden, damit Sie nicht unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.
- Sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Tafinlar wird nicht während der Stillzeit empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch übergehen. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, müssen Sie Ihren Arzt vorher informieren. Sie und Ihr Arzt müssen entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder stillen wollen.

Fortpflanzungsfähigkeit – Männer und Frauen

Tierstudien haben gezeigt, dass der Wirkstoff Dabrafenib dauerhaft die männliche Zeugungsfähigkeit verringern kann. Ferner können Männer unter der Behandlung mit Tafinlar eine reduzierte Spermienzahl haben; deren Spermienzahl kann, auch nach Absetzen des Arzneimittels, möglicherweise nicht auf die Normalwerte zurückkehren.

Sprechen Sie vor dem Beginn der Behandlung mit Tafinlar mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten, Ihre Chancen, auch in Zukunft Kinder zu haben, zu verbessern.

Bei Einnahme von Tafinlar zusammen mit Trametinib: Trametinib kann die Fruchtbarkeit sowohl von Männern als auch von Frauen beeinträchtigen.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tafinlar kann Nebenwirkungen hervorrufen, die Ihre Fähigkeit, ein Kraftfahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen können.

Vermeiden Sie das Führen eines Kraftfahrzeugs oder das Bedienen von Maschinen, wenn Sie Probleme mit Ihrem Sehvermögen haben oder sich müde oder schwach fühlen, oder wenn Sie sich kraftlos fühlen.

Beschreibungen dieser Wirkungen sind in den Abschnitten 2 und 4 zu finden.

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

3. Wie ist Tafinlar einzunehmen?

Nehmen Sie Tafinlar immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel sollten Sie einnehmen?

Die empfohlene Dosis an Tafinlar, sowohl bei alleiniger Einnahme als auch in Kombination mit Trametinib, beträgt zwei 75 mg Kapseln zweimal am Tag (entsprechend einer Tagesdosis von 300 mg). Die empfohlene Dosis von Trametinib bei Einnahme in Kombination mit Tafinlar beträgt 2 mg einmal täglich.

Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie eine niedrigere Dosis einnehmen sollen, wenn Sie Nebenwirkungen bekommen.

Tafinlar ist auch in Form von 50 mg Kapseln verfügbar, falls eine Dosisreduktion empfohlen wird.

Nehmen Sie nicht mehr Tafinlar ein als Ihr Arzt Ihnen empfohlen hat, da dies das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen kann.

Wie ist das Arzneimittel einzunehmen?

Schlucken Sie die Kapseln als Ganzes mit Wasser herunter, eine nach der anderen.

Zerkauen oder zerbrechen Sie die Kapseln nicht, weil sie ansonsten ihre Wirkung verlieren könnten.

Nehmen Sie Tafinlar zweimal am Tag ein, auf nüchternen Magen. Dies bedeutet, dass

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

Tafinlar sollte am Morgen und am Abend im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden. Nehmen Sie Ihre morgendlichen und abendlichen Dosen an Tafinlar immer zu den gleichen Zeiten am Tag ein. Dies erhöht die Chance, sich an die Einnahme der Kapseln zu erinnern.

Nehmen Sie nicht die morgendlichen und abendlichen Dosen an Tafinlar gleichzeitig ein.

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

Wenn Sie zu viele Tafinlar-Kapseln eingenommen haben, **setzen Sie sich mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal in Verbindung, um Rat zu erhalten.** Wenn möglich, zeigen Sie ihnen die Tafinlar-Packung mit dieser Packungsbeilage.

Wenn Sie die Einnahme von Tafinlar vergessen haben

Wenn die vergessene Einnahme weniger als 6 Stunden zurückliegt, nehmen Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern.

Wenn die vergessene Einnahme mehr als 6 Stunden zurückliegt, lassen Sie diese Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie üblich ein. Dann fahren Sie mit der Einnahme Ihrer Kapseln zu den üblichen Zeiten wie gewohnt fort.

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

Wenn Sie die Einnahme von Tafinlar abbrechen

Nehmen Sie Tafinlar so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen empfiehlt. Setzen Sie es nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal hat Ihnen dazu geraten.

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

Wie sollten Sie Tafenlar in Kombination mit Trametinib einnehmen?

- Nehmen Sie Tafenlar in Kombination mit Trametinib immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker ein. Ändern Sie nicht Ihre Dosis oder setzen Sie Tafenlar oder Trametinib nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder der Apotheker hat Ihnen dazu geraten.
- Nehmen Sie **Tafenlar zweimal am Tag** und **Trametinib einmal am Tag** ein. Die Gewohnheit, beide Arzneimittel jeden Tag zu den gleichen Zeiten einzunehmen, kann für Sie vorteilhaft sein. Die Tafenlar-Dosen sollten etwa im Abstand von 12 Stunden eingenommen werden. Bei Gabe in Kombination mit Tafenlar sollte Trametinib **entweder** mit der morgendlichen Tafenlar-Dosis **oder** der abendlichen Tafenlar-Dosis eingenommen werden.
- Nehmen Sie Tafenlar und Trametinib auf nüchternen Magen ein, also mindestens eine Stunde vor oder frühestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit. Nehmen Sie die Arzneimittel mit einem vollen Glas Wasser ein.
- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis von Tafenlar oder Trametinib vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis genau zu der für Sie üblichen Zeit ein, wenn:
 - es weniger als 6 Stunden bis zur nächsten Dosis von Tafenlar sind, das zweimal täglich eingenommen werden muss.
 - es weniger als 12 Stunden bis zur nächsten Dosis von Trametinib sind, das einmal täglich eingenommen werden muss.
- Wenn Sie zu viel an Tafenlar oder Trametinib eingenommen haben, setzen Sie sich unverzüglich mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker in Verbindung. Wenn möglich nehmen Sie die Tafenlar-Kapseln und Trametinib-Tabletten mit, und zeigen Sie ihnen die Tafenlar- und Trametinib-Packung mit den dazugehörigen Gebrauchsinformationen.
- Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt entscheiden, die Dosen von Tafenlar und/oder Trametinib zu verringern. Nehmen Sie Tafenlar und Trametinib genau nach den Anweisungen Ihres Arztes, des medizinischen Fachpersonals oder Ihres Apothekers ein.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Mögliche Nebenwirkungen bei Patienten, die allein Tafenlar einnehmen

Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen

Blutungsprobleme

Tafenlar kann bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ernsthafte Blutungsprobleme verursachen, besonders in Ihrem Gehirn. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal und holen Sie umgehend medizinische Hilfe, wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Anzeichen für eine Blutung haben, einschließlich:

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

Fieber

Die Einnahme von Tafenlar kann bei mehr als 1 Behandelten von 10 Fieber verursachen. **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fieber bekommen (eine Körpertemperatur von 38,5 °C oder höher), während Sie dieses Arzneimittel nehmen.** Sie werden Untersuchungen durchführen, ob andere Ursachen für dieses Fieber vorliegen, und es behandeln.

In einigen Fällen entwickelten Personen mit Fieber einen niedrigen Blutdruck und Schwindel. Wenn das Fieber schwerwiegend wird, kann Ihr Arzt Ihnen empfehlen, die Einnahme von Tafinlar zu unterbrechen, während Ihr Fieber mit anderen Arzneimitteln behandelt wird. Sobald das Fieber unter Kontrolle ist, kann Ihnen Ihr Arzt empfehlen, die Behandlung mit Tafinlar wieder aufzunehmen.

Herzerkrankung

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

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

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome an sich bemerken, sowohl bei erstmaligem Auftreten als auch bei Verschlechterung dieser Symptome.

Hautveränderungen

Vereinzelt wurde berichtet, dass bei Einnahme von Tafinlar in Kombination mit Trametinib schwere Hautreaktionen auftreten können. Wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Rötliche Flecken am Rumpf, die kreisförmig oder schießscheibenartig sind, mit zentraler Blasenbildung. Hautabschälung. Geschwüre an Mund, Rachen, Nase, Genitalien und Augen. Diesen schweren Hautausschlägen können Fieber und grippeähnliche Symptome vorangehen (Stevens-Johnson-Syndrom).
 - Ausgedehnter Hautausschlag, Fieber, vergrößerte Lymphknoten (DRESS-Syndrom oder Arzneimittelüberempfindlichkeitssyndrom).
- ➔ **Beenden Sie die Einnahme des Medikaments und suchen Sie sofort einen Arzt auf.**

Bei Patienten, die Tafinlar einnehmen, kann sich häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) eine andere Art von Hautkrebs, *kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)* genannt, entwickeln. Andere können eine Art von Hautkrebs, *Basalzellkarzinom (BCC)* genannt, entwickeln. Üblicherweise bleiben diese Hautveränderungen örtlich begrenzt und können mittels Operation entfernt werden, wobei die Behandlung mit Tafinlar ohne Unterbrechung fortgesetzt werden kann.

Einige Personen können unter der Behandlung mit Tafinlar feststellen, dass neue Melanome auftauchen. Diese Melanome werden üblicherweise mittels Operation entfernt, wobei die Behandlung mit Tafinlar ohne Unterbrechung fortgesetzt werden kann.

Ihr Arzt wird Ihre Haut untersuchen, bevor Sie mit der Einnahme von Tafinlar beginnen, die Untersuchungen jeden Monat wiederholen, während Sie Tafinlar einnehmen, und für weitere 6 Monate, nachdem Sie es abgesetzt haben. Im Rahmen dieser Untersuchungen wird insbesondere auf neue Hauttumore geachtet werden.

Ihr Arzt wird ebenso Ihren Kopf, Ihren Hals, Ihren Mund und Ihre Lymphknoten untersuchen, ferner werden Aufnahmen von Ihrem Oberkörper und Bauchbereich (Computertomographie (CT)-Aufnahmen genannt) regelmäßig gemacht werden. Sie werden sich auch Blutuntersuchungen unterziehen müssen. Diese Untersuchungen dienen dazu, irgendwelche anderen Krebsarten, einschließlich des Plattenzellkarzinoms zu entdecken, die sich in Ihrem Körper entwickeln können. Untersuchungen des Beckens (bei Frauen) und des Afters werden ebenso vor Beginn und nach Ihrer Behandlung empfohlen.

Überprüfen Sie Ihre Haut regelmäßig, während Sie Tafinlar einnehmen

Wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken sollten:

- neue Warzen
 - Hautgeschwüre oder rötliche Hautunebenheiten, die bluten oder nicht abheilen
 - Veränderung eines Leberflecks bezüglich Größe oder Farbe
- ➔ **Informieren Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal**, wenn Sie eines dieser Symptome an sich bemerken – sowohl bei erstmaligem Auftreten als auch bei Verschlechterung dieser Symptome.

Während der Einnahme von Tafinlar in Kombination mit Trametinib können **Hautreaktionen (Hautausschlag)** auftreten. **Wenden Sie sich an Ihren Arzt**, wenn Sie einen Hautausschlag an sich bemerken, während sie Tafinlar in Kombination mit Trametinib einnehmen.

Augenprobleme

Bei Patienten kann sich gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) unter der Behandlung mit Tafinlar ein Augenproblem, Uveitis genannt, entwickeln, das Ihr Sehvermögen beeinträchtigen kann, wenn es nicht behandelt wird. Dies kann bei Patienten, die Tafinlar in Kombination mit Trametinib einnehmen, häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) auftreten.

Eine Uveitis kann sich schnell entwickeln und die folgende Symptome beinhalten:

- Rötung und Entzündung der Augen
 - Verschwommenes Sehen
 - Augenschmerzen
 - erhöhte Lichtempfindlichkeit
 - schwebende Flecken vor den Augen
- ➔ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal**, wenn Sie diese Symptome an sich bemerken.

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

- Verlust des Sehvermögens
 - Rötung und Reizung der Augen
 - Sehen von farbigen Flecken
 - Sehen von Lichthöfen (verschwommene Umrisse um Gegenstände)
 - verschwommenes Sehen.
- ➔ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal**, wenn Sie diese Symptome an sich bemerken.

Es ist sehr wichtig, dass Sie unverzüglich Ihren Arzt, Apotheker und das medizinische Fachpersonal informieren, wenn sich bei Ihnen diese Symptome entwickeln, besonders wenn Sie schmerzende rote Augen haben, die sich nicht schnell bessern. Sie werden bei einem Augenarzt für Sie einen Besuch zu einer vollständigen Augenuntersuchung organisieren.

Die anderen Nebenwirkungen, die Sie an sich beobachten können, wenn Sie Tafinlar allein einnehmen, beinhalten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Papillom (eine Art von Hautkrebs, die üblicherweise nicht gefährlich ist)
- Verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Husten
- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall
- Verdickung der äußeren Hautschichten
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare
- Hautausschlag
- Rötung und Schwellung der Handflächen, Finger und Fußsohlen (siehe „Hautveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, oder Schmerzen in den Händen und Füßen
- Fieber (siehe „Fieber“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Kraftlosigkeit
- Schüttelfrost
- Schwächegefühl

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hautveränderungen einschließlich kutanes Plattenepithelkarzinom (eine Art von Hautkrebs), warzenähnliches Wachstum, Hautanhängsel, unkontrolliertes Wachstum der Haut oder Läsionen (Basalzellkarzinom), trockene Haut, Juckreiz oder Hautrötung, Stellen von dicker, schuppiger oder verkrusteter Haut (Aktinische Keratose), Hautläsionen, Rötung der Haut, erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut
- Verstopfung
- Grippeähnliche Erkrankung

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind

- Erniedrigte Phosphat-Spiegel im Blut (Hypophosphatämie)
- Anstieg des Blutzuckerspiegels (Hyperglykämie)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Neuauftreten von Hautkrebs (Melanom)
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Entzündung der Augen (Uveitis, siehe „Augenveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Bauchspeicheldrüsenentzündung (die starke Unterleibsschmerzen verursachen kann)
- Entzündung der Fettschicht unter der Haut (Pannikulitis)
- Nierenprobleme, Nierenversagen
- Entzündung der Nieren

Mögliche Nebenwirkungen bei gemeinsamer Einnahme von Tafinlar und Trametinib

Wenn Sie Tafinlar und Trametinib gemeinsam einnehmen, können Sie eine oder mehrere der oben aufgelisteten Nebenwirkungen bekommen, auch wenn die Häufigkeit sich verändern (erhöhen oder verringern) kann.

Auch können Sie **zusätzliche Nebenwirkungen durch die gleichzeitige Einnahme von Trametinib** mit Tafinlar bekommen, wie in der nachfolgenden Aufstellung aufgeführt.

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

Lesen Sie bitte auch die Gebrauchsinformation von Trametinib bezüglich genauerer Informationen über die Nebenwirkungen, die Sie bekommen können, wenn Sie Trametinib einnehmen.

Die Nebenwirkungen, die Sie bei Einnahme von Tafinlar in Kombination mit Trametinib an sich bemerken können, sind wie folgt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Nasen- und Rachenrauminfektion
- Verringerter Appetit
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Blutungen an verschiedenen Stellen des Körpers, die leicht oder schwerwiegend sein können (Hämorrhagie)
- Husten
- Magenschmerzen
- Verstopfung
- Durchfall
- Übelkeit, Erbrechen
- Hautausschlag, trockene Haut, Juckreiz, Rötung der Haut
- Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen oder Schmerzen in den Händen und Füßen
- Muskelkrämpfe
- Energiemangel, Schwächegefühl
- Schüttelfrost
- Schwellungen der Hände oder Füße (peripheres Ödem)
- Fieber
- Grippeähnliche Erkrankung

Sehr häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind

- Abnormale Ergebnisse von Bluttests bezogen auf die Leber

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Harnwegsinfektion
- Hautveränderungen einschließlich Hautinfektion (Zellulitis), Entzündung der Haarbälge in der Haut, Erkrankungen der Nägel wie Veränderungen des Nagelbetts, Nagelschmerzen, Infektionen und Schwellungen der Nagelhäute, Hautausschlag mit eitrigen Bläschen, kutanes Plattenepithelkarzinom (eine Art von Hautkrebs), Papillom (eine Art von Hautkrebs, die üblicherweise nicht gefährlich ist), warzenähnliche Wucherungen, erhöhte Sonnenempfindlichkeit der Haut (siehe auch „Hautveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Austrocknung (Wasser- oder Flüssigkeitsmangel)
- Verschwommenes Sehen, Probleme mit dem Sehvermögen, Entzündung der Augen (Uveitis)
- Verringerte Pumpleistung des Herzens
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Örtlich begrenzte Schwellungen des Gewebes
- Kurzatmigkeit
- Trockener Mund
- Wunde Stellen im Mund oder Mundgeschwüre, Entzündung der Schleimhäute
- Akne-artige Ausschläge
- Verdickung der äußeren Hautschicht (Hyperkeratose), Stellen von dicker, schuppiger oder verkrusteter Haut (Aktinische Keratose), spröde oder eingerissene Haut
- Erhöhtes Schwitzen, Nachtschweiß
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare
- Gerötete, schmerzende Hände und Füße
- Entzündung der Fettschicht unter der Haut (Pannikulitis)
- Entzündung der Schleimhaut
- Schwellung des Gesichts

Häufige Nebenwirkungen, die in Blutuntersuchungen nachweisbar sind

- Niedrige Zahl weißer Blutzellen
- Abnahme der Zahl der roten Blutzellen (Anämie), der Blutplättchen (Zellen, die die Blutgerinnung fördern) und einer Art von weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Erniedrigte Werte von Natrium (Hyponatriämie) oder Phosphat (Hypophosphatämie) im Blut
- Anstieg des Blutzuckerspiegels
- Anstieg der Kreatin-Phosphokinase, einem Enzym, das hauptsächlich im Herz, im Gehirn und in den Skelettmuskeln vorkommt
- Anstieg von einigen Stoffen (Enzymen), die von der Leber hergestellt werden

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Neuauftreten von Hautkrebs (Melanom)
- Hautanhängsel
- Allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)
- Augenveränderungen einschließlich Schwellung des Auges infolge eines Flüssigkeitsaustritts (Chorioretinopathie), Ablösung der lichtempfindlichen Membran auf der Rückseite des Auges (Netzhaut) von ihren unterstützenden Schichten (Netzhautablösung) und Schwellungen um die Augen herum
- Langsamere Puls als normal und/oder Abnahme der Herzfrequenz
- Lungenentzündung (Pneumonitis)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse
- Entzündung des Darms (Kolitis)
- Nierenversagen
- Entzündung der Nieren

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen)

- Magen- oder Darmdurchbruch (Perforation)

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

- Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis). Dies kann zu Atemlosigkeit, Fieber, Herzklopfen und Schmerzen in der Brust führen
- Entzündete, schuppige Haut (exfoliative Dermatitis)

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Tafinlar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Tafinlar nach dem auf dem Flaschenetikett und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Tafinlar enthält

- Der Wirkstoff ist Dabrafenib. Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg oder 75 mg Dabrafenib.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid (E172), Titandioxid (E171) und Hypromellose (E464). Außerdem sind die Kapseln mit schwarzer Tinte bedruckt, die Eisen(II,III)-oxid (E172), Schellack und Propylenglycol enthält.

Wie Tafinlar aussieht und Inhalt der Packung

Tafinlar 50 mg Hartkapseln sind undurchsichtig, dunkelrot und mit „GS TEW“ und „50 mg“ bedruckt. Tafinlar 75 mg Hartkapseln sind undurchsichtig, dunkelrosa und mit „GS LHF“ und „75 mg“ bedruckt.

Die Flaschen sind aus undurchsichtigem weißem Plastik mit Gewindeverschlüssen aus Plastik.

Die Flaschen enthalten außerdem Silicagel als Trockenmittel in einem kleinen zylinderförmigen Behältnis. Das Trockenmittel muss innerhalb der Flasche verbleiben und darf nicht gegessen werden.

Tafinlar 50 mg und 75 mg Hartkapseln sind in Packungen mit 28 oder 120 Kapseln erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

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