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

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

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).

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 bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp ist nicht belegt, daher sollte Dabrafenib nicht bei Patienten mit Melanom vom BRAF-Wildtyp angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Dosierung

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

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte so lange weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizitäten auftreten (siehe Tabelle 2).

Vergessene Dosen

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

Dosisanpassungen

Für Dabrafenib Kapseln sind 2 Stärken, 50 mg und 75 mg, verfügbar, um Dosisanpassungen zu ermöglichen.
Beim Auftreten von Nebenwirkungen können eine vorübergehende Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabellen 1 und 2).
Bei den Nebenwirkungen „kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)“ oder „Auftreten neuer primärer Melanome“ werden keine Dosisreduktionen oder Unterbrechungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Die Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf ≥ 38,5ºC steigt. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Bei Uveitis sind keine Dosisanpassungen erforderlich, solange die Augenentzündung mit wirksamen Lokaltherapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in den Tabellen 1 bzw. 2 enthalten.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen

Dosisstufe	***Dabrafenib-Dosis*** bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib	***Trametinib-Dosis**** nur bei Anwendung in Kombination mit Dabrafenib

Anfangsdosis	150 mg zweimal täglich	2 mg einmal täglich
Erste Dosis- Reduktion	100 mg zweimal täglich	1,5 mg einmal täglich
Zweite Dosis- Reduktion	75 mg zweimal täglich	1 mg einmal täglich
Dritte Dosis- Reduktion	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, QT-Verlängerung (in erster Linie in Zusammenhang mit Dabrafenib stehend), Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF), Netzhautvenenverschluss (RVO), Ablösung des Netzhautpigmentepithels (RPED) und interstitieller Lungenkrankheit (ILK)/Pneumonitis (in erster Linie in Zusammenhang mit Trametinib stehend) beschrieben.

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

Pyrexie

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

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

Uveitis

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

Nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation

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

QT-Verlängerung

Falls während der Behandlung der QTc-Wert 500 Millisekunden (ms) überschreitet, sollte die Behandlung mit Dabrafenib vorübergehend unterbrochen werden, Elektrolytstörungen (einschließlich Magnesium) sollten korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (wie z. B. kongestive Herzinsuffizienz,

Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis sollte erst erfolgen, sobald der QTc-Wert wieder unter 500 ms gefallen ist. Ein dauerhaftes Absetzen der Dabrafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn der QTc-Wert sowohl auf Werte > 500 ms steigt als auch um mehr als 60 ms von den Werten vor Behandlungsbeginn abweicht. 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.

Nicht-kaukasische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dabrafenib bei nicht-kaukasischen Patienten ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor, und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht beurteilt 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 Probanden mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor, und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann bei diesen Probanden nicht beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Verstoffwechselung in der Leber und die biliäre Sekretion stellen die Haupt-Eliminationswege 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.

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

Die Dabrafenib-Kapseln müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Die Kapseln 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 Dabrafenib 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 nicht erwiesen, Dabrafenib sollte daher bei Patienten mit einem Melanom vom BRAF-Wildtyp nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

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

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Dabrafenib und Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom mit positiver BRAF V600 Mutation und Hirnmetastasen bisher nicht untersucht.

Neue maligne Erkrankungen

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

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei Patienten, die mit Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib behandelt wurden, wurden Fälle von cuSCC einschließlich Keratoakanthom berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In der Phase-III-Studie MEK115306 trat cuSCC bei 3% (6/209) der Patienten auf, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, und bei 10% (22/211) der Patienten, die Dabrafenib allein erhielten. In der Phase-III- Studie MEK116513 trat cuSCC bei 1% (5/350) der Patienten auf, die Trametinib in Kombination mit Dabrafenib erhielten, und bei 18% (63/349) der Patienten, die Vemurafenib allein erhielten. Die mediane Zeit bis zur Erstdiagnose eines cuSCC betrug in der Studie MEK115306 223 Tage (Streubreite 56 bis 510 Tage) im Kombinationsarm und 60 Tage (Streubreite 9 bis 653 Tage) im Dabrafenib-Monotherapie- Arm.

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 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 sekundäre/rezidivierende 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 (bei Frauen) des Beckens werden vor Beginn und am Ende der Behandlung empfohlen, oder wie klinisch indiziert. Das große Blutbild sollte 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 sorgfältig 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 Lokaltherapien unter Kontrolle gehalten werden kann. Wenn die Uveitis nicht auf die Lokaltherapie anspricht, soll die Dabrafenib-Behandlung bis zum Abklingen der Augenentzündung ausgesetzt und danach in um eine Stufe reduzierter Dosis erneut aufgenommen werden. Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist im Falle einer Uveitis-Diagnose keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.
RPED und RVO können unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib auftreten. Siehe Fachinformation von Trametinib (siehe Abschnitt 4.4).Bei Einnahme in Kombination mit Trametinib ist im Falle einer RVO- oder RPED-Diagnose keine Dosisanpassung von Dabrafenib erforderlich.

Pyrexie

In klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit 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 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.
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.
Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf ≥ 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 Dehydration assoziiert und sprachen gut auf eine Unterbrechung der Behandlung und allgemeine unterstützende Maßnahmen an. Über eine granulomatöse Nephritis wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten sollten während der Therapie routinemäßig überwacht werden. Falls der Kreatinin-Wert ansteigt, sollte die Therapie mit Dabrafenib wie klinisch ge-

boten 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 wurde bei etwa 25% der Patienten in klinischen Studien mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib beobachtet. 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 oder in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Tag der Behandlung mit Dabrafenib und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. 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.

QT-Verlängerung

QTc-Verlängerungen um mehr als 60 Millisekunden (ms) im ungünstigsten Fall wurden bei 3% der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der kombinierten 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 (1%) mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib behandelte Patienten einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms. Zwei dieser Patienten hatten einen QTcB-Anstieg vom Grad 3 auf > 500 ms, bei dem auch QTcB-Strecke um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert verlängert war.

Eine Behandlung mit Dabrafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können.

Vor Beginn der Behandlung mit Dabrafenib, nach einem Monat der Behandlung und nach Dosisänderungen müssen bei allen Patienten Elektrokardiogramm (EKG) und Elektrolyte (einschließlich Magnesium) überwacht werden. Eine weitere Überwachung insbesondere bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung wird während der ersten 3 Monate der Behandlung in monatlichen Abständen, danach alle 3 Monate oder häufiger, wie klinisch geboten, empfohlen. Die Einleitung einer Behandlung mit Dabrafenib wird bei Patienten mit einem QTc-Wert von > 500 Millisekunden (ms) nicht empfohlen. Falls während der Behandlung der QTc-Wert 500 ms überschreitet, sollte die Behandlung mit Dabrafenib vorübergehend unterbrochen werden, Elektrolytstörungen (einschließlich Magnesium) sollten korrigiert und kardiale Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung (wie z.B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) kontrolliert werden. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, wie in Tabelle 2 beschrieben, sollte erst erfolgen, sobald der QTc-Wert wieder unter 500 ms gefallen ist. Ein dauerhaftes Absetzen der Dabrafenib-Behandlung wird empfohlen, wenn der QTc-Wert sowohl auf Werte > 500 ms steigt als auch um mehr als 60 ms von den Werten vor Behandlungsbeginn abweicht (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Einnahme in Kombination mit Dabrafenib ist keine Dosisanpassung von Trametinib erforderlich.

Tiefe Venenthrombose (TVT)/Lungenembolie (LE):

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 Lun-

genembolien dauerhaft abgesetzt werden.

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).

Den pH-Wert des Magens erhöhende Mittel können die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern und sollten wenn möglich vermieden werden (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 Normalized 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 Desmethyldabrafenib (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 Löslichkeit von Dabrafenib ist pH-abhängig mit einer verringerten Löslichkeit bei höheren pH-Werten. Arzneimittel wie Protonenpumpeninhibitoren, die die Magensäuresekretion hemmen und damit den pH-Wert im Magen erhöhen, können die Löslichkeit von Dabrafenib verringern und seine Bioverfügbarkeit reduzieren. Es wurde keine klinische Studie durchgeführt, um die Wirkung des pH-Werts auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib zu untersuchen. Wegen des theoretischen Risikos, dass den pH-Wert erhöhende Arzneimittel die orale Bioverfügbarkeit und Exposition von Dabrafenib verringern, sollten diese Arzneimittel während der Behandlung mit Dabrafenib vermieden werden.

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, BCRP und OATP1B1/B3.

In vitro erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wech-

selwirkungsstudie waren C_{max} und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 61% beziehungsweise um 74% verringert (die Studie wurde mit einer Formulierung von Dabrafenib durchgeführt, deren Bioverfügbarkeit niedriger war als bei der derzeitigen Dabrafenib-Formulierung).
Die Gabe von 150 mg Dabrafenib zweimal täglich mit Warfarin führte zu einer Verringerung der AUC von S- und R-Warfarin von 37% beziehungsweise 33% im Vergleich zur alleinigen Gabe von Warfarin. Die C_{max} von S- und R-Warfarin stieg um 18% beziehungsweise 19% an.
Wechselwirkungen sind mit vielen Arzneimitteln zu erwarten, die über Verstoffwechselung oder mittels aktiven Transports eliminiert werden. Falls deren therapeutische Wirkung von großer Bedeutung für den Patienten ist und Dosisanpassungen nicht einfach auf Basis der Überwachung der Wirksamkeit oder von Plasmakonzentrationen durchgeführt werden können, sind diese Arzneimittel zu vermeiden oder nur mit Vorsicht anzuwenden. Es wird vermutet, dass das Risiko für eine Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol möglicherweise bei Patienten höher ist, die gleichzeitig mit Enzyminduktoren behandelt werden.
Die Zahl der von möglichen Wechselwirkungen betroffenen Arzneimittel wird als sehr hoch eingeschätzt, obwohl die Größenordnung der Wechselwirkungen variieren kann. Gruppen von möglicherweise betroffenen Arzneimitteln beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf:

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

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate 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) und OATP1B3, wobei eine klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Dabrafenib gemeinsam mit Substraten für OATP1B1oder OATP1B3 wie beispielsweise Statinen gegeben wird.
Obwohl Dabrafenib und seine Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl- Dabrafenib in vitro Inhibitoren der humanen Transportproteine für organische Anionen OAT1 und OAT3 sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen auf Basis der klinischen Exposition gering. Für Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib wurde ebenfalls gezeigt, dass sie mittelstarke Inhibitoren des humanen Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) sind; jedoch ist das Risiko für eine Arzneimittelwechselwirkung auf der Basis der klinischen Exposition gering.

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 populationskinetischen 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 eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Dabrafenib und bis 4 Monate nach der letzten Dosis von Trametinib bei Gabe in Kombination mit Dabrafenib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode wie eine Barrieremethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).
Schwangerschaft
Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Dabrafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität und ungünstige Wirkungen auf die embryofötale Entwicklung einschließlich teratogener Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Dabrafenib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das mögliche Risiko für den Fötus. Sollte die Patientin unter der Behandlung mit Dabrafenib schwanger werden, muss die Patientin über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden. Zur Gabe von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib siehe Fachinformation von Trametinib, Abschnitt 4.6.
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Dabrafenib in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch sezerniert werden, kann ein Risiko für den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Dabrafenib zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter berücksichtigt werden.
Fertilität
Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen mit Dabrafenib, weder für die Monotherapie noch für die Kombination mit Trametinib, vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten, die Dabrafenib als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib einnehmen, sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermiogenese, die irreversibel sein kann, informiert werden.

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
Das Sicherheitsprofil der Monotherapie mit Dabrafenib basiert auf den Daten von fünf klinischen Studien und schließt 578 Patienten mit Melanom ein. Die am häufigsten unter Dabrafenib berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) (≥ 15%) waren Hyperkeratose, Kopfschmerzen, Pyrexie, Arthralgie, Fatigue, Übelkeit, Papillom, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen.
Die Sicherheit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib wurde in 2 Phase-III-Studien, MEK115306 und MEK116513, geprüft, in denen eine Analyse der Sicherheitsdaten von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei 209 bzw. 350 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, die die Kombinationstherapie mit Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) und Trametinib (2 mg einmal täglich) erhielten, durchgeführt wurde (siehe Informationen zur Kombinationstherapie im Abschnitt 5.1). Die häufigsten unter der Dabrafenib- und Trametinib-Kombinationstherapie beobachteten Nebenwirkungen (≥ 20%) beinhalten Pyrexie, Fatigue, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Durchfall, Hautausschlag, Arthralgie, Bluthochdruck, Erbrechen und Husten.
Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Berichtete UAWs sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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

Dabrafenib-Monotherapie
Tabelle 3: In Melanom-Studien berichtete Nebenwirkungen

Systemorganklasse	***Häufigkeit (Alle Grade)***	***Nebenwirkungen***

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

Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib
Tabelle 4: Nebenwirkungen, die in den zwei randomisierten Phase-III-Kombinationsstudien MEK115306 (n = 209) und MEK116513 [a] (n = 350) auftraten

Systemorganklasse	***Häufigkeit (Alle Grade)***	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Harnwegsinfekt
		Nasopharyngitis
	Häufig	Zellulitis
		Follikulitis
		Nagelbettentzündung
		Pustulärer Hautausschlag
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Kutanes Plattenepithelkarzinom[b]
		Papillom[c]
		Seborrhoische Keratose
		Akrochordon (Saitenwarze)

	Gelegentlich	Neues primäres Melanom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie
	Häufig	Anämie
		Thrombozytopenie
		Leukopenia
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Arzneimittelüberempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Dehydration
		Hyponaträmie
		Hypophosphatämie
		Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz
		Schwindel
Augenerkrankungen	Häufig	Verschwommenes Sehen
		Sehstörung
	Gelegentlich	Chorioretinopathie
		Uveitis
		Netzhautablösung
		Periorbitales Ödem
Herzerkrankungen	Häufig	Verringerte Auswurffraktion
	Häufig	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Bluthochdruck
		Hämorrhagie[d]
	Häufig	Niedriger Blutdruck
	Gelegentlich	Lymphödem[a]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Husten
	Häufig	Atemnot
	Gelegentlich	Pneumonitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen
		Verstopfung
		Durchfall
		Übelkeit
		Erbrechen
	Häufig	Mundtrockenheit
		Stomatitis
	Gelegentlich	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase
		Anstieg der Aspartat-Aminotransferase
	Häufig	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut
		Anstieg der Gamma-Glutamyl- Transferase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Trockene Haut
		Juckreiz
		Hautausschlag
		Akneiforme Dermatitis
	Häufig	Erythem
		Aktinische Keratose
		Nachtschweiß
		Hyperkeratose
		Haarausfall
		Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
		Hautläsion
		Hyperhidrose
		Pannikulitis
		Hautfissuren
Skelettmuskulatur-, Bindege-	Sehr häufig	Arthralgie

webs- und Knochenerkrankungen		Myalgie
		Schmerzen in den Extremitäten
	Häufig	Muskelkrämpfe[a]
		Anstieg der Kreatinin-Phosphokinase im Blut
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen[a]
		Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
		Schüttelfrost
		Asthenie
		Peripheres Ödem
		Pyrexie
	Häufig	Schleimhautentzündung
		Grippeartige Erkrankung
		Gesichtsödem
Untersuchungen	Häufig	Verringerte Herzfrequenz

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

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

[c] Papillom, Papillom der Haut

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

Kutane Plattenepithelkarzinome (einschließlich jener, die als Keratoakanthom- oder gemischte Keratoakanthom-Subtypen klassifiziert wurden) traten bei 9% der Patienten unter der Monotherapie mit Dabrafenib in der integrierten Sicherheitspopulation und bei 3% der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib behandelten Patienten in der Studie MEK115306 auf. Ungefähr 70% dieser Ereignisse traten unter der Dabrafenib-Monotherapie innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auf mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 8 Wochen. Bei Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhielten, traten diese Ereignisse später auf mit einer medianen Zeitdauer bis zum Auftreten von 22 Wochen.

Sechsundneunzig Prozent der Patienten unter der Dabrafenib-Monotherapie in der integrierten Sicherheitspopulation und alle Patienten unter der Kombinationstherapie in den Phase-III-Studien, die ein cuSCC entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen.

Neue primäre Melanome

In klinischen Studien 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).

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF- Inhibitoren exponiert waren, kann zu einen erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.4).

In klinischen Studien wurde über nicht-kutane maligne Erkrankungen bei 1% (6/586) der Patienten unter der Dabrafenib-Monotherapie und bei 1% (3/209) der Patienten in der Studie MEK115306 sowie bei < 1% (3/350) der Patienten in der Studie MEK116513 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.

QT-Verlängerung

Bei einem Patienten wurde eine QTcB-Verlängerung auf > 500 ms in der kombinierten Sicherheitspopulation

zur Dabrafenib-Monotherapie beobachtet, und nur bei 3% der Patienten wurden im ungünstigsten Fall Verlängerungen der QTc-Zeit von > 60 ms beobachtet.
Von den Patienten, die Dabrafenib in Kombination mit Trametinib erhalten hatten, trat bei keinem der Patienten in der einen Phase-III-Studie und bei 4 Patienten (1%) in der zweiten Phase-III-Studie der ungünstigste Fall einer QTcB-Verlängerung auf > 500 ms auf; bei 2 der 4 Patienten war auch die QTcB- Strecke um mehr als 60 ms gegenüber dem Ausgangswert verlängert.

Verringerung der LVEF/linksventrikuläre Dysfunktion

In der integrierten Sicherheitspopulation wurde bei 1% der mit Dabrafenib als Monotherapie behandelten Patienten und bei 6 bis 8% der mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib in zwei klinischen Studien behandelten Patienten über eine Verringerung der LVEF berichtet, die in den meisten Fällen asymptomatisch und reversibel war. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in 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.

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 der klinischen Studien 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 klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie und in Kombination mit Trametinib wurde sehr häufig (25%) 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 der klinischen Studien mit Dabrafenib als Monotherapie (7%) und in Kombination mit Trametinib in den Phase-III-Studien (3 bis 4%) berichtet. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle unter der Dabrafenib-Monotherapie (4%) und ≤ 1% der Fälle unter Dabrafenib in Kombination mit Trametinib waren vom Schweregrad 3.

Pankreatitis

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

Nierenversagen

Nierenversagen infolge mit Pyrexie verbundener prärenaler Azotämie oder granulomatöser Nephritis waren selten, jedoch wurde Dabrafenib nicht bei Patienten mit Niereninsuffizienz (definiert als Kreatinin > 1,5 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 klinischen Studien mit Dabrafenib (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 den Phase-III-Studien MEK115306 (n=209) und MEK116513 (n=350) mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Patienten mit nicht-reserzierbarem oder metastasiertem Melanom waren 56 (27%) bzw. 77 (22%) Patienten mindestens 65 Jahre und 11 (5%) bzw. 21 (6%) Patienten mindestens 75 Jahre alt. Der Anteil an Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, war bei Patienten unter 65 Jahren vergleichbar mit Patienten ab 65 Jahren. Patienten im Alter ab 65 Jahre hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, schwerwiegende Nebenwirkungen zu bekommen sowie Nebenwirkungen zu erleiden, die zu einem dauerhaften Absetzen des Arzneimittels, einer Dosisreduktion oder einer Unterbrechung der Behandlung führen können, als Patienten unter 65 Jahren.

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-Inhibitor,
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 häufgsten 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

Dabrafenib in Kombination mit Trametinib Nicht vorbehandelte Patienten

Die Sicherheit und klinische Wirksamkeit 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.

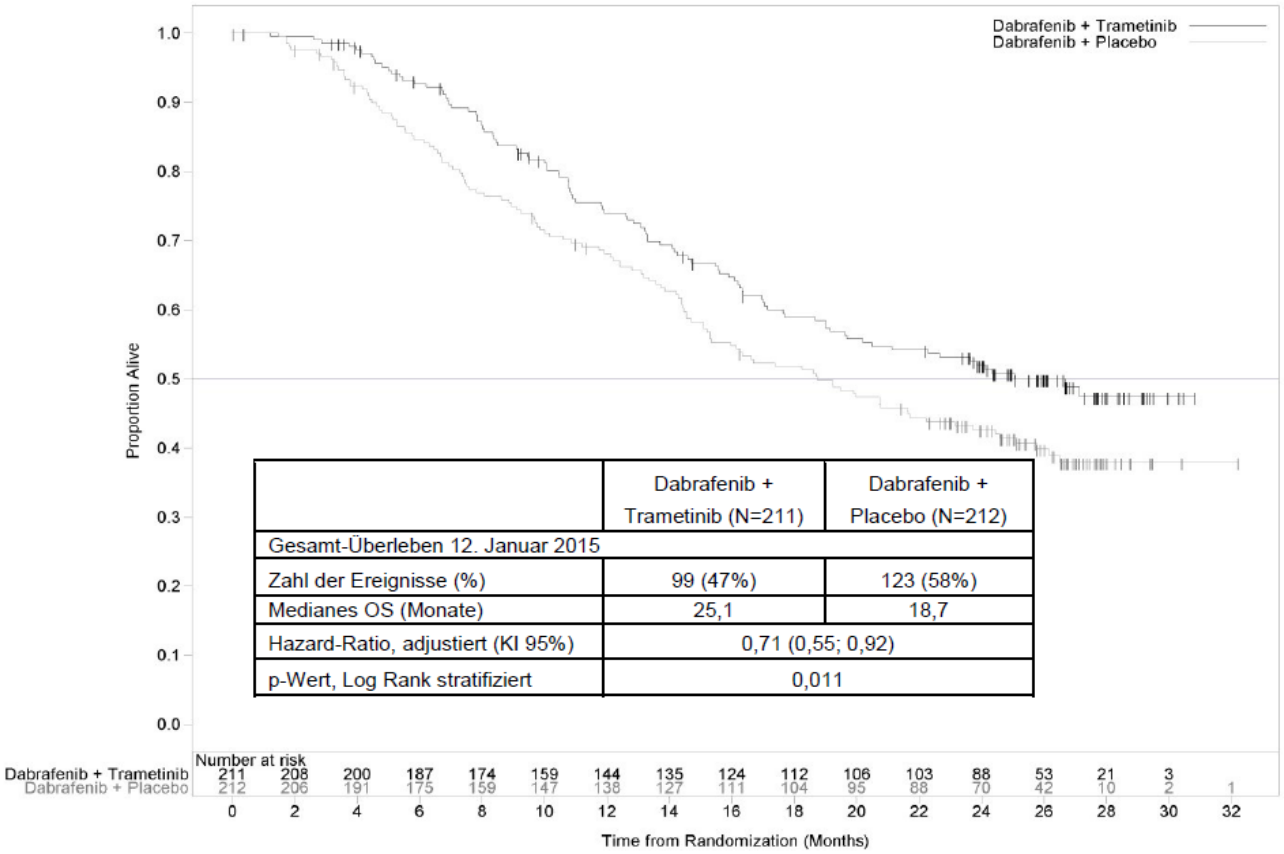
Studie MEK115306 (COMBI-d)

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

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

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

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



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

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

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

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

[a] – Progressionsfreies Überleben („Progression-free survival") (nach Einschätzung der Prüfärzte)
[b] – Gesamt-Ansprechrate („Overall response rate") = Komplettremission + Teilremission
[c] – Dauer des Ansprechens („Duration of Response“)
[d] – Zum Berichtszeitpunkt hielt das Ansprechen nach Einschätzung der Prüfärzte in der Mehrzahl der Fälle (≥ 59%) noch an
[e] – Berechnete Differenz in der Gesamt-Ansprechrate, basierend auf den nicht gerundeten Ergebnissen der Gesamt-Ansprechraten
NR = Nicht erreicht

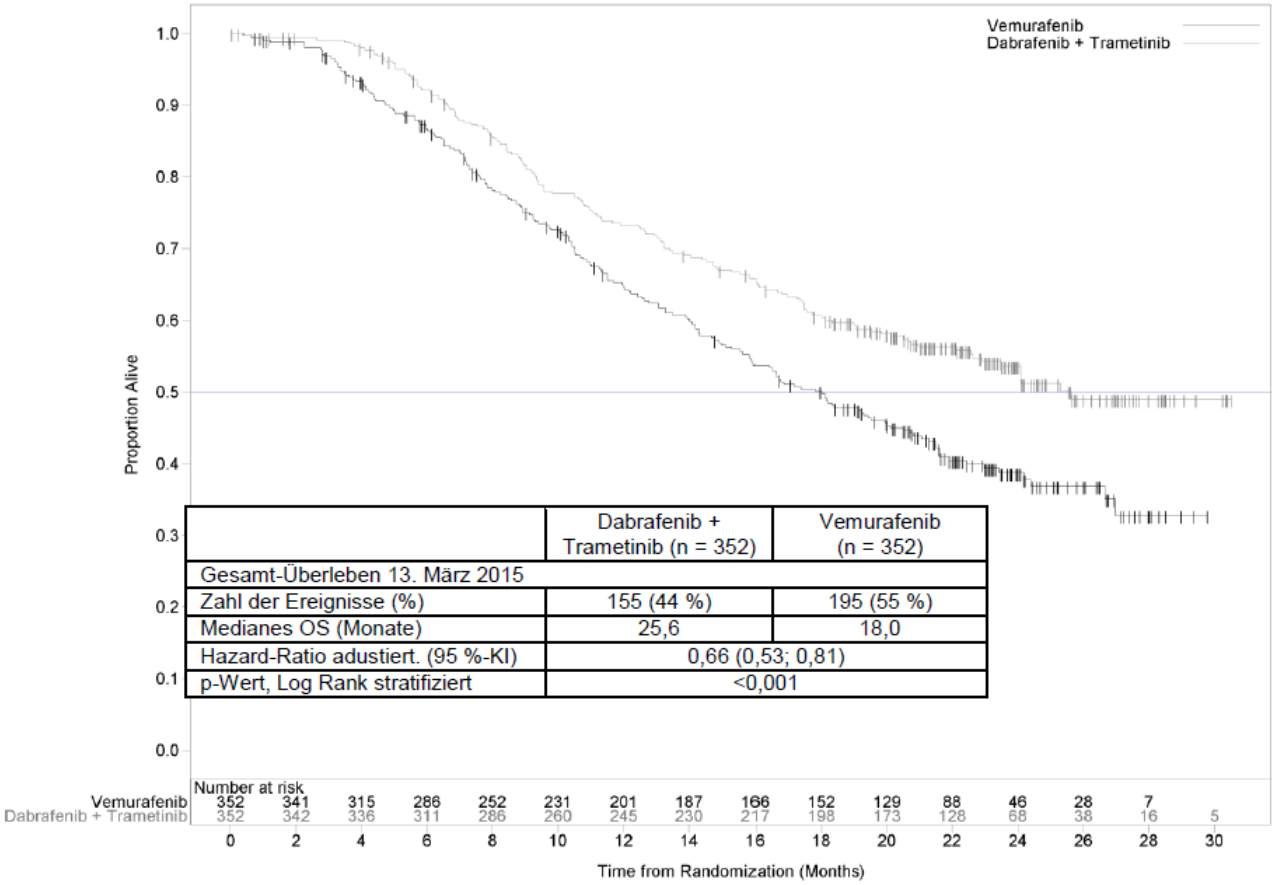
Studie MEK116513 (COMBI-v)

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

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

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

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



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

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

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

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

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 Prüfärzte betrug 15% (95%-KI: 4,4; 34,9) und das mediane PFS 3,6 Monate (95%- KI: 1,9; 5,2). Ähnliche Ergebnisse wurden im Teil C dieser Studie bei den 45 Patienten, die aus dem Dabrafenib-Monotherapie-Arm in den Kombinationsarm mit 2 mg Trametinib einmal täglich und 150 mg Dabrafenib zweimal täglich gewechselt

waren, gesehen. Bei diesen Patienten wurde eine bestätigte Ansprechrate von 13% (95%-KI: 5,0; 27,0) mit einem medianen PFS von 3,6 Monaten (95%-KI: 2; 4) beobachtet.

Monotherapie mit Dabrafenib

Die Wirksamkeit von Dabrafenib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, einschließlich Patienten mit BRAF-V600E- und/oder V600K-Mutationen, wurde in 3 Studien (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] und BRF113710 [BREAK-2]) untersucht. Insgesamt wurden in diesen 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 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 des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Einschätzung durch den Prüfarzt. Patienten im DTIC-Arm durften nach unabhängiger radiologischer Bestätigung der initialen Progression auf Dabrafenib wechseln. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Sechzig Prozent der Patienten waren männlich und 99,6% waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 52 Jahre, wobei 21% der Patienten 65 Jahre und älter waren, 98,4% hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, dabei hatten 97% der Patienten eine metastasierte Erkrankung.

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

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

	Daten vom 19. Dezember 2011		***Daten vom 25. Juni 2012***	
	Dabrafenib n=187	***DTIC n=63***	***Dabrafenib n=187***	***DTIC n=63***
Progressionsfreies Überleben				
Median, Monate	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
(95% KI) HR (95% KI)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Gesamt-Ansprechrate[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.

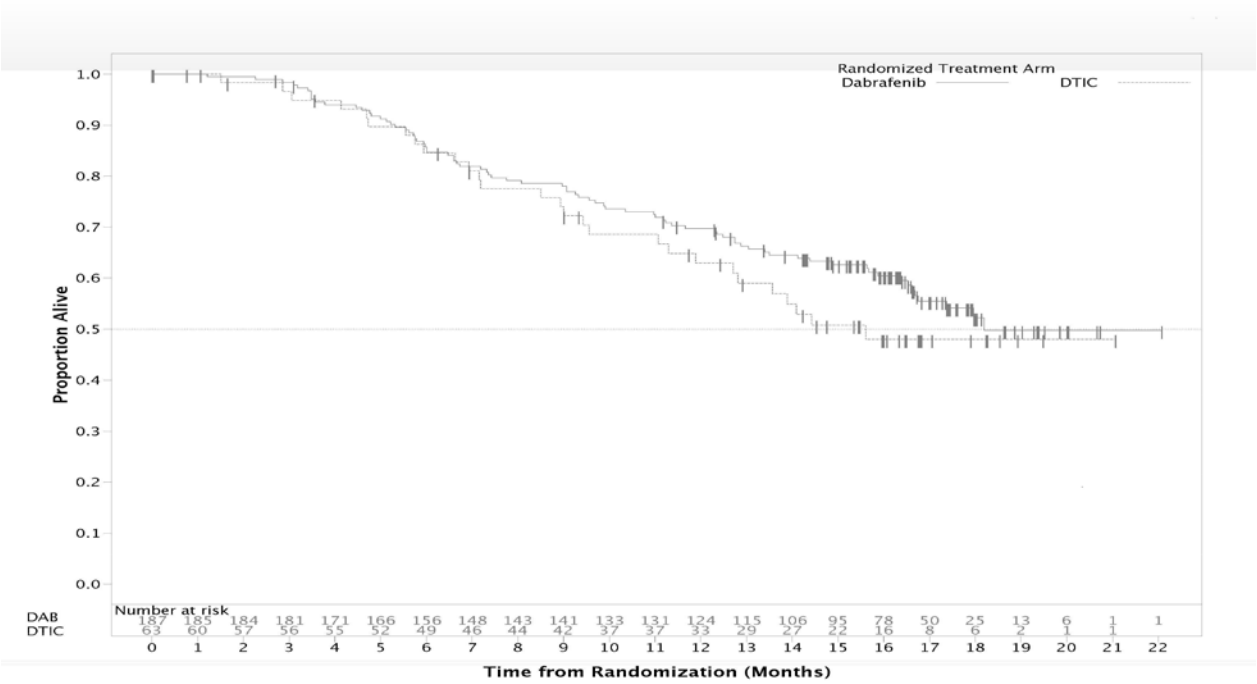
Tabelle 9: Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

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

(a)	Keine Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Überwechselns

Daten zum Gesamt-Überleben 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 Gesamt-Überleben (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 Gesamt-Ansprechen (Overall Intracranial Response Rate, OIRR) nach Einschätzung der Prüfärzte in der Population mit der V600E-Mutation. Das bestätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 10 dargestellt.

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

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

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

a Bestätigtes Ansprechen.

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

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

BRF113710 (BREAK-2) war eine multizentrische einarmige Studie, in der 92 Studienteilnehmer mit metastasiertem Melanom (Stadium IV) und bestätigter BRAF-V600E- oder V600K-Mutation eingeschlossen wurden. Die bestätigte Ansprechrate nach Einschätzung der Prüfärzte bei Patienten mit metastasiertem Melanom und der BRAF-V600E-Mutation (n=76) betrug 59% (95% KI: 48,2; 70,3) und die mediane Dauer des Ansprechens 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 Ansprechrate 13% (95% KI: 0,0; 28,7) mit einer medianen Ansprechdauer von 5,3 Monaten (95% KI: 3,7; 6,8). Obwohl durch die geringe Patientenzahl begrenzt, scheint das mediane Gesamt-Überleben konsistent zu den Daten bei Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation zu sein.

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 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Dabrafenib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von 2 Stunden nach einer Gabe. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Dabrafenib beträgt 95% (90% KI: 81; 110). Die Dabrafenib-Exposition (C_{max} und AUC) steigt nach Einzelgabe von 12 bis 300 mg Dosis-proportional an, der Anstieg nach wiederholter zweimal täglicher Gabe ist allerdings geringer als Dosis-proportional. Eine Abnahme der Exposition wurde nach wiederholter Gabe beobachtet, wahrscheinlich durch Induktion der eigenen Metabolisierung. Die mittlere Akkumulation anhand des AUC-Verhältnisses am Tag 18/Tag 1 betrug 0,73. Nach Gabe von 150 mg zweimal täglich betrugen die geometrischen Mittel von C_{max}, AUC(0-τ) und die Konzentration vor der nächsten Dosis (Cτ) 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 Plasma-Proteine und wird zu 99,7% gebunden. Das Verteilungsvolumen im „Steady State“ beträgt 46 l nach Gabe einer intravenösen Mikrodosis.

Dabrafenib ist ein Substrat des humanen P-Glykoproteins (P-gp) und murinen BCRP 1 in vitro. Diese Transportproteine haben jedoch nur minimalen Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit und Elimination von Dabrafenib, das Risiko für klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen mit P-gp- und BCRP-Inhibitoren ist daher gering. Dabrafenib ist kein Substrat der Transportproteine OATP1B1, OATP1B3 oder OATP2B1 in vitro.

Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetaboliten ist eine Inhibition von P-gp in vitro nachgewiesen worden.

Biotransformation

Die Verstoffwechselung von Dabrafenib verläuft primär über CYP2C8 und CYP3A4 unter Bildung von Hydroxy-Dabrafenib, das weiter zum Carboxy-Dabrafenib über CYP3A4 oxidiert wird. Carboxy-Dabrafenib kann zum Desmethyl-Dabrafenib über einen nicht-enzymatischen Prozess decarboxyliert werden. Carboxy-Dabrafenib wird sowohl über die Galle als auch über den Urin ausgeschieden. Desmethyl-Dabrafenib kann auch im Darm gebildet und rückresorbiert werden. Desmethyl-Dabrafenib wird durch CYP3A4 zu oxidativen Metaboliten 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 betrugen 0,9, 11 und 0,7 für Hydroxy-, Carboxy- und Desmethyl-Dabrafenib. Basierend auf der Exposition, der relativen Wirkstärke und den pharmakokinetischen Eigenschaften tragen sowohl Hydroxy- als auch Desmethyl-Dabrafenib wahrscheinlich zur klinischen Aktivität von Dabrafenib bei; dagegen entfaltet Carboxy-Dabrafenib wahrscheinlich keine signifikante Aktivität.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit nach einer einzelnen intravenösen Mikrodosis beträgt 2,6 Stunden. Die terminale Halbwertszeit von Dabrafenib nach einer 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 Haupt-Eliminationsweg 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 und 23% im Urin nur in Form von Metaboliten wiedergefunden wurden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen:

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass leicht erhöhte Bilirubin- und/oder ASAT (GOT)-Werte (basierend auf der Klassifikation des nationalen Krebsinstituts der USA [National Cancer Institute, NCI]) die orale Clearance von Dabrafenib nicht signifikant beeinflussten. Ferner hatte eine leichte Leberfunktionsstörung, definiert anhand von Bilirubin und ASAT (GOT), keinen signifikanten Einfluss auf die Plasma-

Konzentrationen der Dabrafenib-Metaboliten. Es liegen keine Daten bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen vor. Da die hepatische Verstoffwechselung und die Sekretion über die Galle die Hauptwege der Elimination von Dabrafenib und seinen Metaboliten darstellen, sollte die Gabe von Dabrafenib bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

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

Körpergewicht und Geschlecht

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

Ethnische Gruppen

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss der ethnischen Abstammung 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 embryofötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Entwicklung wie Embryolethalität und Ventrikelseptum-Defekte wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach ≥ 20 mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelettentwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

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

Kardiovaskuläre Effekte, wie Degeneration/Nekrose der Koronararterien und/oder Hämorrhagien, Hypertrophie/Hämorrhagie der kardialen atrioventrikulären Klappen und atriale fibrovaskuläre Proliferation wurden bei Hunden (ab dem 2-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) gesehen. Bei Mäusen wurden fokale arterielle/perivaskuläre Entzündungen in verschiedenen Geweben und bei Ratten eine erhöhte Inzidenz an hepatischer arterieller Degeneration und spontane Degeneration der Kardiomyozyten mit Entzündung (spontane Kardiomyopathie) beobachtet (ab dem 0,5-Fachen bei Ratten beziehungsweise dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition bei Mäusen). Hepatische Wirkungen, einschließlich hepatozellulärer Nekrose und Entzündung, wurden bei Mäusen beobachtet (ab dem 0,6-Fachen der klinischen Exposition).

Eine bronchoalveoläre Entzündung der Lungen wurde bei einigen Hunden ab 20 mg/kg/Tag (ab dem ≥ 9-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) beobachtet, die mit einer flachen und/oder schwerfälligen Atmung assoziiert war.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Kapselhülle:
Eisen(III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Hypromellose (E464)
Drucktinte:
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Schellack
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake weiße Flasche aus Hochdruck-Polyethylen (HDPE) mit einem Polypropylen-Schraubdeckel und Silicagel-Trockenmittel.
Packungsgrößen: 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
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/13/865/003-004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

26. August 2013

10. Stand der Information

Mai 2016

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