

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde
Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu.

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste, ciemnoczerwone kapsułki o długości około 18 mm, z nadrukowanym napisem „GS TEW” i „50 mg”.

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste, ciemnoróżowe kapsułki o długości około 19 mm, z nadrukowanym napisem „GS LHF” i „75 mg”.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak

Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Adjuwantowe leczenie czerniaka

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie dabrafenibem powinien rozpocząć i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający

doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego. Nie należy zatem stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Dawkowanie

Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę.

Czas trwania leczenia

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz Tabela 2). W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu planowego przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin.

W przypadku pominięcia dawki trametynibu, gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, dawkę trametynibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 12 godzin.

Modyfikacja dawki

Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach (dawkach), 50 mg i 75 mg, co umożliwia skuteczne dostosowanie dawki dobowej.

Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia (patrz Tabele 1 i 2).

Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka (patrz punkt 4.4).

Należy przerwać leczenie, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące redukcji dawki oraz modyfikacji dawkowania przedstawiono odpowiednio w Tabelach 1 i w 2.

Tabela 1 Zalecane zmniejszanie dawek

Dawka	Dawka dabrafenibu Stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem	Dawka trametynibu* Tylko, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem
Dawka początkowa	150 mg dwa razy na dobę	2 mg raz na dobę
1-sze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę	1,5 mg raz na dobę
2-gie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę	1 mg raz na dobę
3-cie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę	1 mg raz na dobę
Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z trametynibem. Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.		

*Wskazówki dotyczące dawkowania w monoterapii trametynibem, patrz ChPL trametynibu, Dawkowanie i sposób podawania

Tabela 2 Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych

Stopień (CTC-AE)*	Zalecane modyfikacje dawkowania dabrafenibu Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.
Stopień 4	Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.

* Nasilenie klinicznych zdarzeń niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events CTC-AE*) w wersji 4.0

Gdy objawy niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawki z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka dabrafenibu nie powinna być większa niż 150 mg dwa razy na dobę.

Jeśli podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla gorączki, zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), oddzielenia się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi

Gorączka

W przypadku monoterapii dabrafenibem oraz w skojarzeniu z trametynibem leczenie dabrafenibem

należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (wytyczne dotyczące modyfikowania dawki, patrz Tabela 2). Stosowanie trametynibu należy kontynuować w tej samej dawce. Należy wdrożyć leczenie lekami przeciwgorączkowymi, np. ibuprofenem lub acetaminofenem/paracetamolem. W przypadku, gdy leki przeciwgorączkowe są niewystarczające, należy rozważyć stosowanie doustne kortykosteroidów. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i w razie potrzeby leczyć zgodnie z lokalną praktyką (patrz punkt 4.4).

Po ustąpieniu gorączki podawanie dabrafenibu można wznowić po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki przeciwgorączkowej 1) w dawce tej samej wielkości lub 2) w dawce zmniejszonej o jeden poziom, jeśli gorączka jest nawracająca i (lub) towarzyszyły jej inne ciężkie objawy, w tym odwodnienie, niedociśnienie lub niewydolność nerek.

Zapalenie błony naczyniowej oka

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory

W przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oraz bezwzględnego zmniejszenia LVEF o $> 10\%$ w stosunku do wartości przed leczeniem oraz wartości frakcji wyrzutowej poniżej dolnej granicy normy przyjętej w ośrodku należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem.

Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)

W przypadku zgłoszenia przez pacjentów nowych zaburzeń widzenia, takich jak pogorszenie widzenia centralnego, widzenie niewyraźne lub utratę widzenia na dowolnym etapie leczenia skojarzonego dabrafenibu z trametynibem, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem w potwierdzonych przypadkach RVO lub RPED.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc

W przypadku pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem z podejrzeniemILD lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub postępującymi objawami i wynikami badań obejmującymi kaszel, duszności, niedotlenienie, wysięk opłucnowy lub nacieki, będącymi w trakcie badań diagnostycznych, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów zILD lub zapaleniem płuc.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów

z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, w związku z czym ekspozycja u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być zwiększona. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Zgromadzono ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dabrafenibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma konieczności dostosowywania dawki dabrafenibu u pacjentów rasy żółtej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dabrafenibu u dzieci i młodzieży (osób w wieku < 18 lat). Brak dostępnych danych klinicznych. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania niepożądane dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Tafinlar przeznaczony jest do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać, otwierać ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu.

Zaleca się przyjmowanie dawek dabrafenibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, zachowując odstęp około 12 godzin między dawkami. Gdy dabrafenib i trametynib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Dabrafenib należy przyjmować co najmniej godzinę przed, lub minimum 2 godziny po posiłku. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu dabrafenibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania trametynibu prezentowanymi w ChPL trametynibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL trametynibu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności

związanych z leczeniem trametynibem, patrz ChPL trametynibu.

Badanie w kierunku mutacji BRAF V600

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego, nie należy stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących dabrafenib z trametynibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza (patrz punkt 5.1). Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

Nowe nowotwory złośliwe

Gdy dabrafenib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem (patrz punkt 4.8) opisywano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). W badaniach klinicznych III fazy MEK115306 i MEK116513 u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami cuSCC występował odpowiednio u 10% (22/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii oraz u 18% (63/349) pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. W łącznej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej pacjentów z czerniakiem i zaawansowanym NDRP cuSCC występował u 2% (19/1076) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC w badaniu MEK115306 wynosiła 223 dni (w zakresie od 56 do 510 dni) w grupie przyjmującej leczenie skojarzone oraz 60 dni (w zakresie od 9 do 653 dni) w grupie przyjmującej dabrafenib w monoterapii. W III fazie badania BR115532 (COMBI-AD) w adjuwantowym leczeniu czerniaka, rak kolczystokomórkowy skóry rozwinął się u 1% (6/435) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, w porównaniu do 1% (5/432) u pacjentów przyjmujących placebo. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC wyniosła 18 tygodni w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 33 tygodnie w grupie placebo.

Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia cuSCC. Monitorowanie należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

Przypadki cuSCC należy leczyć przez dermatologiczne wycięcie, a leczenie dabrafenibem, lub leczenie skojarzone dabrafenibu i trametynibu, należy kontynuować bez modyfikacji dawek. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie informowali swojego lekarza o wystąpieniu nowych zmian skórnych.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

U pacjentów przyjmujących dabrafenib obserwowano w badaniach klinicznych przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W badaniach klinicznych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami przypadki te występowały w okresie pierwszych 5 miesięcy leczenia dabrafenibem w monoterapii. Przypadki nowego czerniaka pierwotnego można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia

zmian skórnych, analogicznie jak opisano w punkcie dotyczącym raka kolczystokomórkowego skóry.

Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra

W badaniach *in vitro* wykazano paradoksalną aktywację szlaku sygnałowego kinaz białkowych aktywowanych mitogenami kinaz MAP, przekazujących sygnały do komórek BRAF typu dzikiego z mutacjami RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra po ekspozycji na dabrafenib u pacjentów z mutacjami RAS (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano występowanie nowotworów złośliwych związanych zRAS, zarówno po zastosowaniu innych inhibitorów BRAF (przewlekła białaczka mielomonocytoza i rak kolczystokomórkowy w regionie głowy lub szyi w lokalizacji innej niż skóra), jak i po zastosowaniu dabrafenibu w monoterapii (gruczolakorak trzustki, gruczolakorak przewodów żółciowych) i dabrafenibu w skojarzeniu z inhibitorem MEK, trametynibem (rak jelita grubego, rak trzustki).

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, z przynajmniej wzrokową oceną błony śluzowej jamy ustnej i badaniem palpacyjnym węzłów chłonnych, a także wykonać tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Obserwacja pacjentów w trakcie leczenia powinna być zgodna ze wskazaniami klinicznymi i może obejmować badanie głowy i szyi co trzy miesiące oraz tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej co 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, lub gdy jest to klinicznie wskazane, zaleca się przeprowadzenie badania odbytu i narządów miednicy. W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi i badanie parametrów biochemicznych krwi.

Należy rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne przed zastosowaniem dabrafenibu u pacjentów z nowotworem złośliwym związanym z mutacją RAS w wywiadzie lub współistniejącym. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Obserwację w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie stwierdzonej nieprawidłowości należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych opisywano objawy okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała rzęskowego tęczówki i zapalenie tęczówki u pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.

Odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) mogą wystąpić podczas stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Należy

zapoznać się z ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED.

Gorączka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem podawanym w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie gorączki (patrz punkt 4.8). U 1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dabrafenibu w monoterapii obserwowano ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała, rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.8). Tego typu ciężkie niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia dabrafenibem w monoterapii. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe.

Częstość występowania oraz nasilenie gorączki zwiększają się w przypadku leczenia skojarzonego. W badaniu klinicznym MEK115306 u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami gorączkę opisywano u 57% (119/209) pacjentów (z czego u 7% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia), w porównaniu z 33% (69/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii (z czego u 2% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia). W badaniu klinicznym II fazy, BRF113928 z udziałem pacjentów z zaawansowanym NDRP częstość występowania i nasilenie gorączki były nieznacznie zwiększone, gdy dabrafenib stosowano w skojarzeniu z trametynibem (48%, z czego u 3% gorączka o 3. stopniu nasilenia) w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (39%, z czego u 2% gorączka o 3. stopniu nasilenia). W III fazie badania BRF115532 w adjuwantowym leczeniu czerniaka częstość występowania i nasilenie gorączki były większe u grupy otrzymującej leczenie skojarzone dabrafenibu z trametynibem (67%; z czego u 6% gorączka o 3/4. stopniu nasilenia) w porównaniu z grupą placebo (15%; z czego u <1% gorączka o 3. stopniu nasilenia).

W przypadku pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, u których wystąpiła gorączka, około połowa pierwszych przypadków gorączki wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody.

Leczenie dabrafenibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ (wytyczne dotyczące modyfikowania dawki, patrz Tabela 2). Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki podawanie dabrafenibu można wznowić po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki przeciwgorączkowej niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub paracetamolem. W przypadku gdy leki przeciwgorączkowe są niewystarczające, należy rozważyć stosowanie doustne kortykosteroidów. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć stosowanie dabrafenibu od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory

Opisywano przypadki, w których dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem powodował zmniejszenie LVEF (patrz punkt 4.8). Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek stwierdzono u < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii oraz u $\leq 1\%$ pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem. Obserwowane przypadki były zazwyczaj związane z gorączką oraz odwodnieniem i ustępowały po przerwaniu leczenia

i wdrożeniu postępowania objawowego. Obserwowano ziarniniakowe zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie kreatyniny w osoczu. W razie zwiększenia stężenia kreatyniny i jeśli jest to klinicznie uzasadnione, może zaistnieć potrzeba przerwania stosowania dabrafenibu. Nie badano stosowania dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określaną jako stężenie kreatyniny $> 1,5 \times \text{GGN}$), dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem (patrz punkt 4.8) obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia trametynibem. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4). Jeśli dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

Wysypka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem obserwowano wysypkę u około 24% pacjentów (patrz punkt 4.8). W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki

U $< 1\%$ pacjentów leczonych dabrafenibem, w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, w badaniach klinicznych z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami oraz u 4% pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w badaniu klinicznym z NDRP obserwowano zapalenie trzustki. Jedno z tych zdarzeń wystąpiło w pierwszym dniu podawania dabrafenibu u pacjenta z czerniakiem z przerzutami i pojawiło się powtórnie po wznowieniu podawania dabrafenibu w zmniejszonej dawce. W badaniu w leczeniu adjuwantowym, zapalenie trzustki stwierdzono u $< 1\%$ (1/435) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, nie stwierdzono przypadków zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących placebo. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania leku, pacjentów należy ściśle monitorować.

Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)

Gdy dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

Podczas leczenia skojarzonego dabrafenibem/trametynibem zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych zaburzeń oraz ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące SCAR, dabrafenib i trametynib należy odstawić.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

Dabrafenib jest substratem CYP2C8 i CYP3A4. W miarę możliwości należy unikać stosowania silnych induktorów tych enzymów, ponieważ środki takie mogą zmniejszać skuteczność dabrafenibu (patrz punkt 4.5).

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Dabrafenib jest induktorem enzymów metabolizujących, co może prowadzić do utraty skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (przykłady przedstawiono w punkcie 4.5). Dlatego przy rozpoczynaniu leczenia dabrafenibem zasadnicze znaczenie ma przegląd stosowanych przez pacjenta leków. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów (patrz punkt 4.5), jeżeli nie jest możliwe monitorowanie skuteczności i modyfikowanie dawek.

Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z warfaryną powoduje zmniejszenie ekspozycji na warfarynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i warfaryny oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecane jest dodatkowe monitorowanie INR międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio*).

Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z digoksyną może spowodować zmniejszenie ekspozycji na digoksynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i digoksyny (substratu transportera) oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecane jest dodatkowe monitorowanie stężenia digoksyny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

Dabrafenib jest substratem enzymów metabolizujących CYP2C8 i CYP3A4, natomiast aktywne

metabolity, hydroksydabrafenib i demetylodabrafenib, są substratami CYP3A4. W związku z tym, produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP2C8 lub CYP3A4 mogą w znacznym stopniu odpowiednio zwiększyć lub zmniejszyć stężenie dabrafenibu. Podczas podawania dabrafenibu należy w miarę możliwości rozważyć stosowanie leków alternatywnych. Należy zachować ostrożność w razie stosowania silnych inhibitorów (np. ketokonazol, gemfibrozyl, nefazodon, klarytromycyna, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, atazanawir) jednocześnie z dabrafenibem. Należy też unikać stosowania dabrafenibu równocześnie z silnymi induktorami CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)).

Zastosowanie 400 mg ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) raz na dobę z 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie AUC dabrafenibu o 71% i C_{max} dabrafenibu o 33% w porównaniu do zastosowania 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę w monoterapii. Skojarzone podawanie spowodowało zwiększenie AUC hydroksy- i demetylodabrafeniubu (zwiększenie o odpowiednio 82 i 68%). Zaobserwowano zmniejszenie o 16% AUC karboksydabrafenibu.

Zastosowanie 600 mg gemfibrozylu (inhibitor CYP2C8) dwa razy na dobę z 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie AUC dabrafenibu o 47%, ale nie zmieniło C_{max} dabrafenibu w porównaniu do zastosowania 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę w monoterapii. Gemfibrozyl nie miał klinicznie istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na metabolity dabrafenibu ($\leq 13\%$).

Zastosowanie ryfampicyny (induktora CYP3A4/CYP2C8) w dawce 600 mg raz na dobę z dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie C_{max} (27%) i AUC (34%) dabrafenibu podawanego w dawkach wielokrotnych. Nie odnotowano istotnych zmian w AUC hydroksydabrafenibu. AUC karboksydabrafenibu zwiększyło się o 73%, a AUC demetylodabrafenibu zmniejszyło się o 30%.

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dabrafenibu w wysokości 150 mg dwa razy na dobę i leku zwiększającego odczyn pH, rabeprazolu, w dawce 40 mg raz na dobę spowodowało 3% zwiększenie AUC i 12% zmniejszenie C_{max} dabrafenibu. Te zmiany w AUC i C_{max} dabrafenibu uznaje się za klinicznie nieistotne. Nie oczekuje się, by produkty lecznicze zmieniające pH górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 , leki zobojętniające) zmniejszyły biodostępność dabrafenibu.

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Dabrafenib jest induktorem enzymów, zwiększa syntezę enzymów metabolizujących leki, w tym CYP3A4, CYP2C8 i CYP2B6 i może nasilać syntezę białek transportujących. Powoduje to zmniejszenie stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez te enzymy i może mieć wpływ na niektóre produkty lecznicze, których działanie jest zależne od aktywności białek transportujących. Zmniejszenie stężenia w osoczu może prowadzić do utraty lub zmniejszenia efektu klinicznego tych produktów leczniczych. Istnieje również ryzyko zwiększonego powstawania aktywnych metabolitów tych produktów leczniczych. Enzymy, które mogą ulegać indukcji, obejmują CYP3A w wątrobie i jelitach, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT (enzymy sprzęgające glukuronidy). Białko transportowe Pgp, jak również inne białka transportujące, np. MRP-2 mogą być również indukowane. W oparciu o badania kliniczne z rozuwastatyną nie spodziewa się indukcji OATP1B1/1B3 i BCRP.

W warunkach *in vitro* dabrafenib powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności CYP2B6 i CYP3A4. W badaniu klinicznym interakcji lekowych wartości C_{max} i AUC midazolamu podanego doustnie (substrat CYP3A4) zmniejszyły się o odpowiednio 47% i 65% w przypadku jednoczesnego podawania dabrafenibu w dawkach wielokrotnych.

Zastosowanie 150 mg dabrafenibu dwa razy na dobę z warfaryną spowodowało zmniejszenie AUC S- i R- warfaryny odpowiednio o 37% i 33% w porównaniu do zastosowania warfaryny w monoterapii. Wartości C_{max} S- i R- warfaryny zwiększyły się o 18% i 19%.

Należy oczekiwać interakcji z wieloma produktami leczniczymi eliminowanymi przez metabolizm lub

transport aktywny. Jeśli ich działanie terapeutyczne będzie miało duże znaczenie dla pacjenta i nie będzie łatwe modyfikowanie dawek na podstawie monitorowania skuteczności lub stężenia w osoczu, wówczas należy unikać stosowania takich produktów leczniczych lub należy zachować ostrożność podczas ich stosowania. Należy oczekiwać, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu paracetamolu będzie większe u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie leki indukujące enzymy.

Szacuje się, że opisane interakcje dotyczą wielu produktów leczniczych, choć ich znaczenie będzie różne. Grupy produktów leczniczych, których może to dotyczyć, obejmują między innymi:

- Leki przeciwbólowe (np. fentanyl, metadon)
- Antybiotyki (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- Leki przeciwnowotworowe (np. kabazytaksel)
- Leki przeciwzakrzepowe (np. acenokumarol, warfaryna, patrz punkt 4.4)
- Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)
- Leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol)
- Antagoniści kanału wapniowego (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil)
- Glikozydy nasercowe (np. digoksyna, patrz punkt 4.4)
- Kortykosteroidy (np. deksametazon, metyloprednizolon)
- Leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV (np. amprenawir, atazanawir, darunawir, delawirdyna, efawirenz, fozamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, sakwinawir, tipranawir)
- Hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6)
- Leki nasenne (np. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, syrolimus)
- Statyny metabolizowane przez CYP3A4 (np. atorwastatyna, symwastatyna)

Wystąpienie indukcji zazwyczaj następuje po upływie 3 dni stosowania wielokrotnych dawek dabrafenibu. Po przerwaniu stosowania dabrafenibu, indukcja ustępuje stopniowo, stężenia wrażliwych substratów CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, glukuronylotransferazy UDP (UGT) i białek transportujących (np. Pgp lub MRP-2) może się zwiększać, a pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów toksyczności, jak też może wystąpić konieczność dostosowania dawek tych leków.

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest zależnym od mechanizmu działania (ang. „*mechanism based*”) inhibitorem CYP3A4. W związku z tym, w okresie pierwszych kilku dni leczenia można zaobserwować przejściowe zahamowanie CYP3A4.

Wpływ dabrafenibu na systemy transportu substancji

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest inhibitorem ludzkiego polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 i BCRP. Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki rozuwastatyny (substrat OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) z wielokrotnymi dawkami dabrafenibu wynoszącymi 150 mg dwa razy na dobę 16 pacjentom, C_{max} rozuwastatyny wzrosło 2,6 krotnie, natomiast AUC uległo jedynie minimalnej zmianie (7% wzrost). Istnieje małe prawdopodobieństwo, by zwiększenie C_{max} rozuwastatyny miało znaczenie kliniczne.

Skojarzenie z trametynibem

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek trametynibu 2 mg raz na dobę oraz dabrafenibu 150 mg dwa razy na dobę nie spowodowało klinicznie znaczących zmian C_{max} i AUC trametynibu lub dabrafenibu; wzrost C_{max} i AUC dabrafenibu wyniósł odpowiednio 16% i 23%. Niewielkie zmniejszenie biodostępności trametynibu, odpowiadające zmniejszeniu AUC o 12%, oszacowano na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej w przypadku podawania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem, induktorem CYP3A4.

W przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem należy zapoznać się

z wytycznymi dotyczącymi interakcji pomiędzy produktami leczniczymi, znajdującymi się w punktach 4.4 i 4.5 ChPL dabrafenibu i trametynibu.

Wpływ pokarmu na dabrafenib

Pacjenci powinni przyjmować dabrafenib, w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku ze względu na wpływ pokarmów na wchłanianie dabrafenibu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie z udziałem osób dorosłych.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykonieczne podczas leczenia oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia dabrafenibem oraz przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki trametynibu przyjmowanego w skojarzeniu z dabrafenibem. Dabrafenib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoniecznych, w związku z czym należy stosować alternatywną metodę antykonieczną, taką jak metody barierowe (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania dabrafenibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczość reprodukcyjną oraz toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu, w tym także działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie należy podawać dabrafenibu kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia dabrafenibem, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Patrz ChPL trametynibu (patrz punkt 4.6), gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dabrafenib przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka matki, nie można wykluczyć zagrożeń dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy też przerwać leczenie dabrafenibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu dabrafenibu w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem na płodność u ludzi. Dabrafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet, ponieważ u zwierząt obserwowano niekorzystny wpływ na narządy reprodukcyjne zarówno u samców, jak i u samic (patrz punkt 5.3). Należy poinformować mężczyzn przyjmujących dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem o potencjalnym ryzyku zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne. Patrz ChPL trametynibu (patrz punkt 4.6), gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dabrafenib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych dabrafenibu. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zmęczenia i problemów z oczami, które mają wpływ na takie czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w monoterapii jest oparte na zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa pochodzącej z pięciu badań klinicznych obejmujących 578 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (częstość występowania $\geq 15\%$) po zastosowaniu dabrafenibu należy hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, łysienie, wysypka i wymioty.

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, MEK115306 (VOMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy BR115532 (COMBI-AD), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją BRAF V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BR113928 (patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych.

Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej monoterapię dabrafenibem (n=578)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Brodawczak
	Często	Rak kolczystokomórkowy skóry
		Łojotokowe rogowacenie
		Włókniak starczy (brodawka starcza)
Niezbyt często	Rak podstawnkomórkowy	
Niezbyt często	Nowy pierwotny czerniak	
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Hipofosfatemia
		Hiperglikemia

Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
		Wymioty
		Biegunka
	Często	Zaparcia
Niezbyt często	Zapalenie trzustki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Hiperkeratoza
		Łysienie
		Wysypka
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
	Często	Suchość skóry
		Świąd
		Rogowacenie słoneczne
		Zmiany skórne
		Rumień
	Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości na światło
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej
		Bóle stawów
		Bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Bóle kończyn
		Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek
		Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
		Zmęczenie
		Dreszcze
		Oslabienie
	Często	Objawy grypopodobne

Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w badaniach MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 i BRF115532 (n=1076)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zapalenie części nosogardzieli
	Często	Zakażenie układu moczowego
		Zapalenie tkanki łącznej
		Zapalenie mieszków włosowych
		Zanokcica
	Wysypka krostkowa	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak płaskonabłonkowy skóry ^b
		Brodawczak ^c
		Brodawka łojotokowa ^d
	Niezbyt często	Nowy czerniak pierwotny
		Włókniaki starcze

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia
		Niedokrwistość
		Małopłytkowość
		Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość ^c
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt
	Często	Odwodnienie
		Hiponatremia
		Hipofosfatemia
		Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
		Zawroty głowy
Zaburzenia oka	Często	Nieostre widzenie
		Zaburzenia widzenia
		Obrzęk wokół oczu
	Niezbyt często	Chorioretinopatia
		Zapalenie błony naczyniowej oka
		Odwarstwienie siatkówki
Zaburzenia serca	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej
	Niezbyt często	Bradykardia
	Nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
		Krwotok ^f
	Często	Obniżenie ciśnienia tętniczego
		Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
	Często	Duszność
	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Ból brzucha ^g
		Zaparcie
		Biegunka
		Nudności
		Wymioty
	Często	Suchość jamy ustnej
		Zapalenie jamy ustnej
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki
		Zapalenie okrężnicy
Rzadko	Perforacja przewodu pokarmowego	

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Suchość skóry
		Świąd
		Wysypka
		Zaczerwienienie ^b
	Często	Trądzikopodobne zapalenie skóry
		Rogowacenie starcze
		Nocne poty
		Nadmierne rogowacenie
		Łysienie
		Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
		Zmiany skórne
		Nadmierne pocenie się
		Zapalenie tkanki podskórnej
		Pęknięcia skóry
Częstość nieznana	Reakcja nadwrażliwości na światło	
	Zespół Stevensa-Johnsona	
	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry
		Ból stawów
		Ból mięśni
		Ból w kończynie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbędnie często	Skurcze mięśni ⁱ
		Niewydolność nerek
		Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia
		Dreszcze
		Osłabienie
		Obrzęki obwodowe
		Gorączka
		Choroba grypopodobna
	Często	Zapalenie błony śluzowej
		Obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej
		Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
		Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
	Często	Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy
		Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi

^a Profil bezpieczeństwa w badaniu MEK116513 jest na ogół podobny do profilu bezpieczeństwa w badaniu MEK115306 z następującymi wyjątkami: 1) Następujące działania niepożądane zostały sklasyfikowane do kategorii o większej częstości występowania w porównaniu z badaniem MEK115306: skurcze mięśni (bardzo często); niewydolność nerek i obrzęk spowodowany niedrożnością naczyń chłonnych (często); ostra niewydolność nerek (niezbędnie często); 2) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513, ale nie w badaniu MEK115306: niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory serca, choroba śródmiąższowa płuc (niezbędnie często). 3) Następujące działania niepożądane wystąpiły w badaniu MEK116513 i w badaniu BR115532, ale nie w badaniach MEK115306 i BR113928: rhabdomyoliza (niezbędnie często)

^b Rak płaskonabłonkowy skóry (cu SCC): SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak

kolczystokomórkowy

^c Brodawczak, brodawczak skóry

^d Czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania

^e W tym nadwrażliwość na leki

^f Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

^g Ból nadbrzusza i podbrzusza

^h Rumień, rumień uogólniony

ⁱ Skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

Opis wybranych działań niepożądanych

Rak kolczystokomórkowy skóry

W monoterapii dabrafenibem w badaniu MEK115306 przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym zaburzenia sklasyfikowane jako rogowiak kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowiaka kolczystokomórkowego) obserwowano u 10% pacjentów, a około 70% zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, przy czym mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 8 tygodni. W całej populacji oceny bezpieczeństwa leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem rak kolczystokomórkowy skóry rozwinął się u 2% pacjentów, a zdarzenia te występowały później niż u pacjentów otrzymujących monoterapię dabrafenibem, przy medianie czasu do ich wystąpienia wynoszącej 18-31 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymujący dabrafenib w monoterapii lub leczenie skojarzone z trametynibem, u których rozwinął się rak kolczystokomórkowy skóry, kontynuowało leczenie bez modyfikowania dawek.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych dabrafenibu, stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu czerniaka, obserwowano przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W tych przypadkach wykonywano leczenie przez wycięcie zmiany i nie wymagały one modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.4). Nowe pierwotne ogniska czerniaka nie były zgłaszane w badaniu II fazy z NDRP (BRF113928).

Nowotwór złośliwy w lokalizacji innej niż skóra

Aktywacja szlaku sygnałowego kinazy MAP w komórkach BRAF typu dzikiego, w tym z mutacją RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF może prowadzić do zwiększonego ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra (patrz punkt 4.4). Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra zgłaszano u 1% (6/586) pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymujących dabrafenib w monoterapii oraz u <1% (8/1076) pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Podczas leczenia dabrafenibem, w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem, obserwowano przypadki nowotworów związanych z RAS. Pacjentów należy monitorować odpowiednio do wskazań klinicznych.

Krwotok

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem występowały zdarzenia krwotoczne, w tym zdarzenia rozległego krwotoku i krwotoki śmiertelne. Patrz ChPL trametynibu.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)

Zmniejszenie LVEF zaobserwowano u 6% (65/1076) pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Większość tych przypadków była bezobjawowa i odwracalna. Do badań klinicznych dabrafenibu nie włączano pacjentów z wartościami LVEF mniejszymi niż dolna granica normy przyjęta w ośrodku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów, których stan może powodować zaburzenia czynności lewej komory serca. Należy zapoznać się z ChPL trametynibu.

Gorączka

W badaniach klinicznych dabrafenibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem obserwowano gorączkę; częstość występowania oraz nasilenie gorączki zwiększają się w przypadku

leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4). W przypadku pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, u których wystąpiła gorączka, około połowa pierwszych przypadków gorączki wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody. U 1% pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii w całej populacji oceny bezpieczeństwa ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała były rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu ciężkie niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby. Patrz ChPL trametynibu.

Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.

Bóle stawów

Bóle stawów obserwowano bardzo często w zbiorczej populacji leczonej dabrafenibem w monoterapii (25%) i dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem, (25%), choć ich nasilenie było przeważnie 1. i 2. stopnia. Bóle stawów o 3. stopniu nasilenia obserwowano niezbyt często (< 1%), a przypadków o 4. stopniu nasilenia nie zaobserwowano.

Hipofosfatemia

Hipofosfatemia była często obserwowana w całej populacji oceny bezpieczeństwa stosującej dabrafenib w monoterapii (7%) oraz w leczeniu skojarzonym dabrafenibem z trametynibem. Należy zauważyć, że około połowa z tych zdarzeń w przypadku dabrafenibu w monoterapii (4%) oraz 1% w przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem miała stopień nasilenia 3.

Zapalenie trzustki

Po zastosowaniu dabrafenibu w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki zapalenia trzustki. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania dabrafenibu pacjentów należy ściśle monitorować (patrz punkt 4.4).

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek wywołana przez azotemię przednerkowa związaną z gorączką lub ziarniniakowe zapalenie nerek występowały niezbyt często; jednakże, nie oceniano dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określonej jako stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN). U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród wszystkich pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymującej monoterapię dabrafenibem (n = 578) 22% było w wieku 65 lat lub starszych, a 6% było w wieku 75 lat lub starszych. W porównaniu z osobami młodszymi (< 65 lat), wśród osób w wieku ≥ 65 lat częściej występowały reakcje, które prowadziły do zmniejszenia dawki badanego leku (22% versus 12%) lub do przerwania leczenia (39% versus 27%). Ponadto, w grupie pacjentów w podeszłym wieku występowały działania niepożądane o większym nasileniu w porównaniu z grupą pacjentów młodszych (41% versus 22%). Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy tymi

pacjentami i osobami młodszyimi.

W zbiorczej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa, w której dabrafenib był podawany w skojarzeniu z trametynibem (n=1076) 265 pacjentów (25%) było w wieku ≥ 65 lat, 62 pacjentów (6%) było w wieku ≥ 75 lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku < 65 lat i osób ≥ 65 lat we wszystkich badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku ≥ 65 lat doświadczą ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do trwałego odstawienia produktu leczniczego, zmniejszenia jego dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku < 65 lat.

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem było oceniane w wielokohortowym, otwartym badaniu II fazy u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, który rozwinął przerzuty do mózgu. Profil bezpieczeństwa obserwowany o tych pacjentów wydaje się spójny z połączonym profilem bezpieczeństwa leczenia skojarzonego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309 e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania dabrafenibu. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE23

Mechanizm działania

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku.

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600 (Tabela 5).

Tabela 5 Aktywność hamowania kinaz przez dabrafenib wobec kinaz RAF

Kinaza	Stężenie hamujące 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i w modelach zwierzęcych.

U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.

Leczenie skojarzone z trametynibem

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednoczesne hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.

Określenie statusu mutacji BRAF

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, lub dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów wymagane jest potwierdzenie statusu mutacji BRAF V600 w guzie zwalidowanym testem. W badaniach klinicznych fazy II i III ocena przesiewowa w celu kwalifikacji pacjenta do badania obejmowała wykonanie centralnego oznaczenia w kierunku mutacji BRAF V600 testem na obecność mutacji BRAF wykonanym w najnowszej dostępnej próbce guza. Guz pierwotny lub przerzutowy oceniano przy użyciu testu przeznaczanego tylko do zastosowań badawczych (ang. *investigational use only assay*, IUO). Test IUO jest swoistym dla allelu testem wykonywanym metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) przy użyciu DNA pochodzącego z utrwalonej formaliną zatopionej w parafinie (ang. *formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE) tkanki nowotworowej. Test został opracowany specjalnie do różnicowania pomiędzy mutacjami V600E i V600K. Do udziału w badaniu kwalifikowali się tylko pacjenci z czerniakiem, w których stwierdzono mutacje BRAF V600E lub V600K.

Następnie wszystkie próbki od pacjentów zostały ponownie zbadane zwalidowanym testem bioMerieux (bMx) THxID BRAF, dla którego przyznano znak CE. Test bMx THxID BRAF jest swoistym dla allelu testem PCR wykonywanym na DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej FFPE. Test ten zaprojektowano do wykrywania mutacji BRAF V600E i V600K z wysoką czułością (do 5% sekwencji V600E i V600K na podłożu sekwencji typu dzikiego przy użyciu DNA ekstrahowanego z tkanki FFPE). W nieklinicznych oraz klinicznych badaniach z zastosowaniem retrospektywnych dwukierunkowych analiz sekwencjonowania metodą Sangera wykazano, że test ten wykrywa również rzadziej występującą mutację BRAF V600D oraz mutację V600E/K601E z niższą czułością. W przypadku próbek pochodzących z badań nieklinicznych oraz klinicznych (n = 876), w których stwierdzono mutację w teście THxID BRAF i które następnie poddano sekwencjonowaniu przy użyciu metody referencyjnej, swoistość testu wyniosła 94%.

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

Czerniak nieoperacyjny lub czerniak z przerzutami

• Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem

Pacjenci bez wcześniejszego leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki trametynibu (2 mg raz na dobę) w skojarzeniu z dabrafenibem (150 mg dwa razy na dobę) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym czerniakiem z mutacją BRAF V600 były przedmiotem dwóch badań III fazy i jednego pomocniczego badania fazy I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

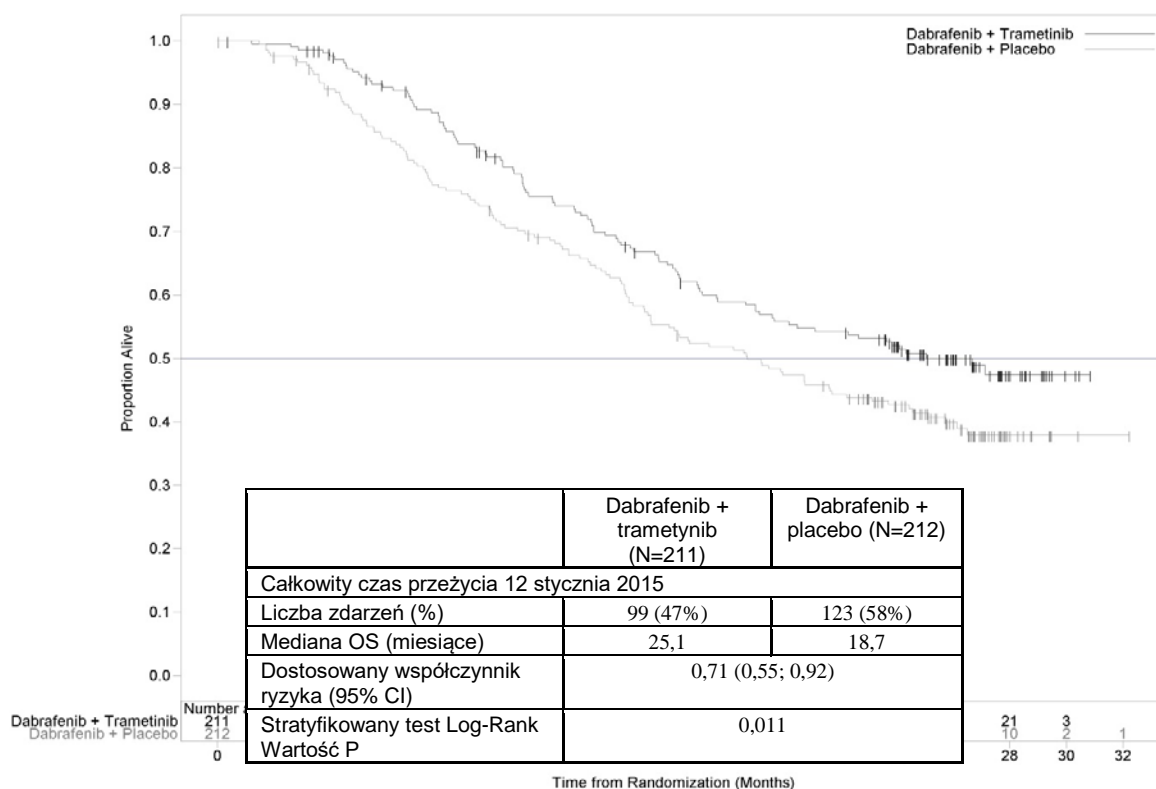
MEK115306 było randomizowanym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynibu z dabrafenibem i placebo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym (stadium IIIC) lub rozsianym (stadium IV) czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600E/K. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia (OS). Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z ≤GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

Łącznie 423 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego (n = 211) lub leczenia dabrafenibem (n = 212). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (> 99%) i płci męskiej (53%), a mediana wieku wyniosła 56 lat (28% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IVM1c (67%), aktywność LDH była ≤GGN (65%), stan sprawności w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 (72%) i większość pacjentów (73%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. U większości pacjentów (85%) występowała mutacja BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

Końcowa analiza OS (12 stycznia 2015) wykazała statystycznie znamienne poprawę OS po zastosowaniu leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (Rycina 1). Szacunkowe wartości 1-letniego (74%) i 2-letniego (51%) OS były większe dla grupy otrzymującej leczenie skojarzone niż dla grupy monoterapii dabrafenibem (odpowiednio 68% i 42%).

Aktualizacja analizy OS (15 lutego 2016) wykazała poprawę OS po zastosowaniu leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią dabrafenibem. Szacunkowe wartości 3-letniego OS po zastosowaniu leczenia skojarzonego były większe niż po monoterapii dabrafenibem (odpowiednio 44% w porównaniu z 32%). Mediana OS w przypadku leczenia skojarzonego była o około 8 miesięcy dłuższa niż mediana OS w przypadku monoterapii dabrafenibem (26,7 miesiąca w porównaniu z 18,7 miesiąca). Te dane wykazały również zmniejszenie ryzyka zgonu (HR=0,75, 95% CI: 0,58; 0,96), co było spójne z pierwotną analizą OS.

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia w badaniu MEK115306 (populacja ITT)



Obserwowano statystycznie znaczącą różnicę w pierwszorzędownym punkcie końcowym PFS i drugorzędowym punkcie końcowym, całkowitym odsetku odpowiedzi (ORR). Obserwowano także dłuższy czas trwania odpowiedzi (DoR) (Tabela 6).

Tabela 6 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK115306 (COMBI-d)

Punkt końcowy	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametynib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
Data zakończenia zbierania danych	26.08.2013 r.		12.01.2015 r.	
PFS^a				
Progresja choroby lub zgon, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Mediana PFS (miesiące) (95% CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)	
Wartość p	0,035		<0,001	
ORR^b (95% CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)
Różnica ORR (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)	
Wartość p	0,0015		0,0014	
Mediana DoR ^c (miesiące) (95% CI)	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 – Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza)

b – Ogólny wskaźnik odpowiedzi = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

c – Czas trwania odpowiedzi

d – W chwili zgłaszania większość ($\geq 59\%$) odpowiedzi w ocenie badacza nadal trwała

e – Różnica w ORR obliczana na podstawie wyniku ORR bez zaokrąglenia

NR = Nieosiągnięta

MEK116513 (COMBI-v)

Badanie MEK116513 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy z 2 grupami leczenia, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynibu z monoterapią wemurafenibem w leczeniu czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami z mutacją BRAF V600. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był OS, a najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym było PFS. Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) ($>$ górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z \leq GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

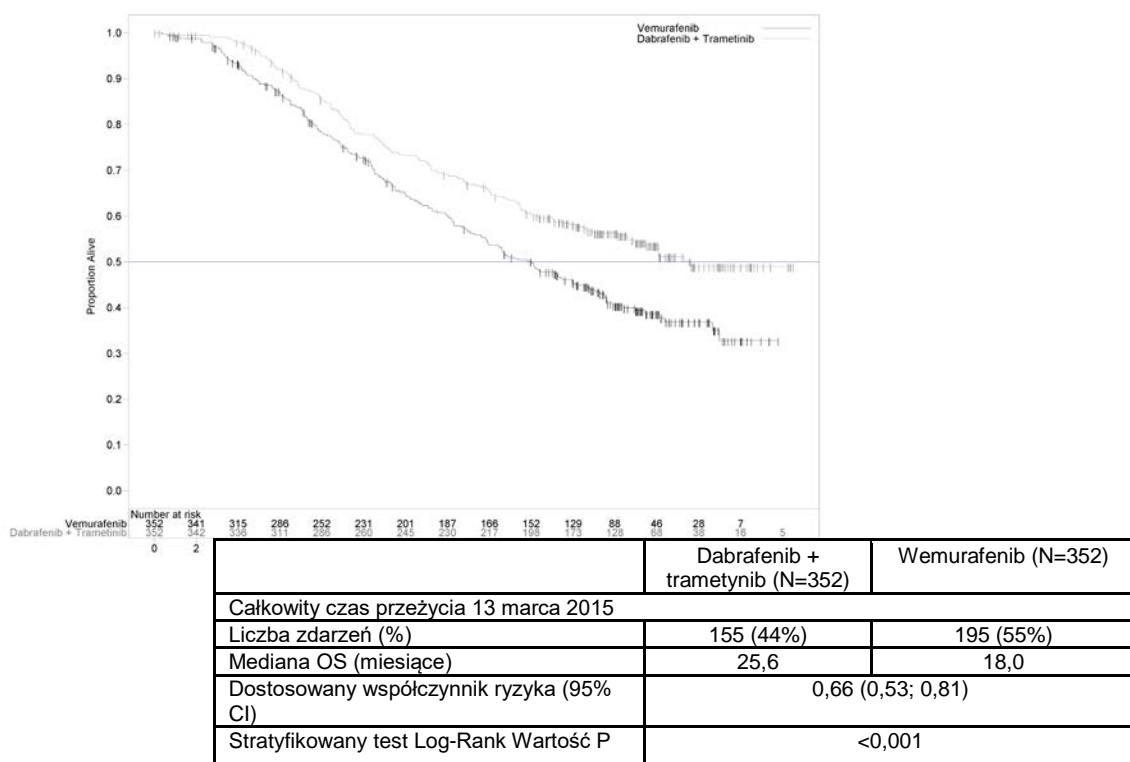
Łącznie 704 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego lub leczenia wemurafenibem. Większość pacjentów było rasy kaukaskiej ($> 96\%$) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 55 lat (24% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IV M1c (ogółem 61%), aktywność LDH była \leq GGN (67%), stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (70%) i większość pacjentów (78%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. Łącznie na początku badania u 54% pacjentów występowały < 3 miejsca zajęte przez chorobę. U większości pacjentów (89%) występował czerniak z mutacją BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

Zaktualizowana analiza OS (13 marca 2015) wykazała statystycznie znaczącą poprawę po zastosowaniu leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią wemurafenibem (Rycina 2). Szacunkowa wartość 1-rocznego OS wyniosła 72% w grupie leczenia skojarzonego i 65% w grupie wemurafenibu.

Aktualizacja analizy OS (15 lipca 2016) wykazała poprawę OS po zastosowaniu leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Szacunkowe wartości 3-letniego OS wyniosły 45% po zastosowaniu leczenia skojarzonego i 31% po zastosowaniu wemurafenibu. Mediana OS w przypadku leczenia skojarzonego była o około 8 miesięcy dłuższa niż mediana OS dla

monoterapii wemurafenibem (26,1 miesiąca w porównaniu z 17,8 miesiąca). Te dane wykazały również zmniejszenie ryzyka zgonu (HR=0,68, 95% CI: 0,56; 0,83), co było spójne z pierwotną analizą OS.

Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla zaktualizowanej analizy OS w badaniu MEK116513



Obserwowano statystycznie znaczącą poprawę w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych PFS i ORR. Obserwowano także dłuższy DoR (Tabela 7).

Tabela 7 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK116513 (COMBI-v)

Punkt końcowy	Dabrafenib + Trametynib (n=352)	Wemurafenib (n=352)
PFS		
Progresja choroby lub zgon, n (%)	166 (47)	217 (62)
Mediana PFS (miesiące) (95 % CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
Współczynnik ryzyka (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
Wartość <i>p</i>	<0,001	
ORR (%) (95 % CI)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)
Różnica w ORR (%) (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)	
Wartość <i>p</i>	0,0005	
Mediana DoR (miesiące) (95 % CI)	13,8 (11,0; NR)	7,5 (7,3; 9,3)

Wcześniejsze leczenie inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane od pacjentów przyjmujących skojarzenie dabrafenibu z trametynibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego stosowania inhibitora BRAF.

Do części B badania BR113220 włączono kohortę 26 pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF. Skojarzenie trametynibu w dawce 2 mg raz na dobę z dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę wykazało ograniczoną aktywność kliniczną u pacjentów, u których doszło wcześniej do progresji podczas stosowania inhibitora BRAF. Potwierdzony wskaźnik odpowiedzi w ocenie badacza wyniósł 15 % (95 % CI: 4,4; 34,9), a mediana PFS wyniosła 3,6 miesiące (95% CI: 1,9; 5,2). Podobne wyniki obserwowano u 45 pacjentów, którzy przeszli z monoterapii dabrafenibem na leczenie skojarzone trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę w części C tego badania. U tych pacjentów obserwowano 13% (95% CI: 5,0; 27,0) potwierdzony wskaźnik odpowiedzi przy medianie PFS wynoszącej 3,6 miesiące (95% CI: 2, 4).

Pacjenci z przerzutami do mózgu

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF i przerzutami do mózgu były badane w nierandomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu II fazy (badanie COMBI-MB). Łącznie 125 pacjentów zostało włączonych do czterech kohort:

- Kohorta A: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, bez wcześniejszej terapii miejscowej ukierunkowanej na mózg i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta B: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg i stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta C: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600D/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta D: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600D/E/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1 lub 2.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była odpowiedź śródczaszkowa w Kohorcie A, definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią śródczaszkową oceniana przez badacza na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1. Odpowiedź śródczaszkowa oceniana przez badacza w Kohortach B, C i D stanowiła drugorzędowe punkty końcowe badania. Z uwagi na małą wielkość próby znajdującą odzwierciedlenie w szerokich 95% przedziałach ufności, wyniki uzyskane w Kohortach B, C i D należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 8.

Tabela 8 Dane dotyczące skuteczności na podstawie oceny badacza w badaniu COMBI-MB

	Populacja wszystkich leczonych pacjentów			
Punkty końcowe/ocena	Kohorta A N=76	Kohorta B N=16	Kohorta C N=16	Kohorta D N=17
Odsetek odpowiedzi śródczaszkowej, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Czas trwania odpowiedzi śródczaszkowej, mediana, miesiące (95% CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Całkowity odsetek odpowiedzi, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana, miesiące (95% CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Przeżycie całkowite, mediana, miesiące (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

CI = przedział ufności

NR = nie osiągnięto

- ***Monoterapia dabrafenibem***

Skuteczność dabrafenibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 oceniano w 3 badaniach klinicznych (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] i BRF113710 [BREAK-2]), w tym także u pacjentów z mutacjami BRAF V600E i (lub) V600K.

W badaniach klinicznych tych uczestniczyło w sumie 402 pacjentów z mutacją BRAF V600E oraz 49 pacjentów z mutacją BRAF V600K. Pacjenci z czerniakiem z mutacjami BRAF innymi niż V600E zostali wykluczeni z badania potwierdzającego, a w przypadku pacjentów z mutacją V600K w badaniu klinicznym jednoramiennym, skuteczność okazała się mniejsza niż w przypadku guzów z mutacją V600E.

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z czerniakiem z mutacjami BRAF V600 innymi niż V600E i V600K. Nie badano skuteczności dabrafenibu u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem kinazy białkowej.

Pacjenci wcześniej nieleczeni (wyniki badania fazy III [BREAK-3])

Skuteczność i bezpieczeństwo dabrafenibu oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy III [BREAK 3], porównującym dabrafenib z dakarbazyną (DTIC) u uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600E. Pacjenci z czerniakiem z mutacjami BRAF innymi niż V600E zostali wykluczeni z badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym tego badania była ocena skuteczności dabrafenibu w porównaniu z DTIC pod względem PFS w ocenie badacza. Pacjentom otrzymującym DTIC można

było zmienić leczenie na dabrafenib („cross over”) po niezależnym potwierdzeniu radiograficznym progresji choroby. Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona pomiędzy grupami leczenia. 60% pacjentów stanowili mężczyźni, a 99,6% było rasy kaukaskiej; mediana wieku wynosiła 52 lata, a 21% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, u 98,4% określono stan sprawności na 0 lub 1 w skali ECOG, a u 97% występowały przerzuty.

We wstępnie ustalonej analizie danych zgromadzonych do dnia 19 grudnia 2011 roku zaobserwowano istotną poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był PFS (HR = 0,30; 95% CI: 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie głównej oraz analizie post-hoc z dodatkową obserwacją 6-miesięczną są przedstawione w Tabeli 9. Dane dotyczące OS uzyskane z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgromadzonych do dnia 18 grudnia 2012 roku przedstawiono na Rycinie 3.

Tabela 9 Skuteczność u pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie BREAK-3, 25 czerwca 2012 r.)

	Dane na dzień 19 grudnia 2011 r.		Dane na dzień 25 czerwca 2012 r.	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Czas przeżycia bez progresji choroby				
Mediana, miesiące (95% CI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (95% CI)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Ogólna odpowiedź^a				
% (95% CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana, miesiące (95% CI)	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)

Skróty: CI: przedział ufności; DTIC: dakarbazyna; HR: współczynnik ryzyka; NR: nieosiągnięta

^a Zdefiniowana jako potwierdzona odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa.

Do dnia 25 czerwca 2012 roku u 35 pacjentów (55,6%) spośród 63 zrandomizowanych do grupy z DTIC leczenie zmieniono na dabrafenib („cross over”), a progresja choroby lub zgon wystąpiły u 63% pacjentów zrandomizowanych do grupy z dabrafenibem oraz u 79% pacjentów zrandomizowanych do grupy z DTIC. Mediana PFS po zmianie leczenia wyniosła 4,4 miesiąca.

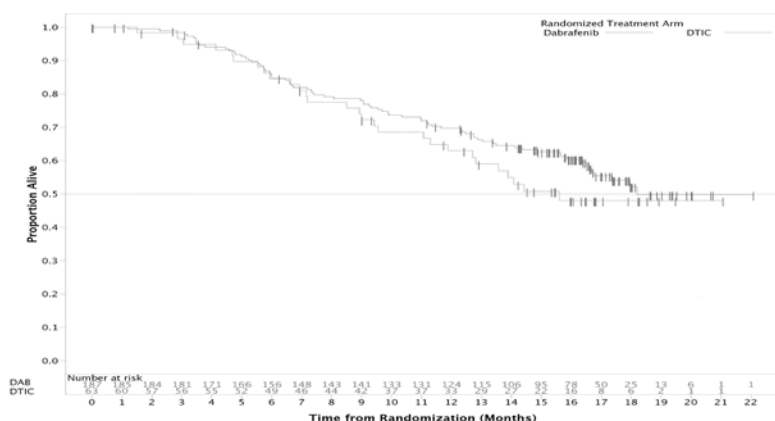
Tabela 10 Dane dotyczące czasu przeżycia z analizy podstawowej oraz analiz post-hoc.

Data graniczna gromadzenia danych	Leczenie	Liczba zgonów (%)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
19 grudnia 2011 r.	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11%)	
25 czerwca 2012 r.	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29%)	
18 grudnia 2012 r.	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42%)	

^(a) Nie przerywano gromadzenia danych w chwili zmiany leczenia pacjentów.

Dane dotyczące OS z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgromadzonych do 18 grudnia 2012 roku wykazały, że odsetek chorych żyjących po 12 miesiącach wynosi 63% w grupie z DTIC i 70% w grupie otrzymującej dabrafenib.

Rycina 3 Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (badanie BREAK-3) (18 grudnia 2012 r.)



Pacjenci z przerzutami do mózgu (wyniki badania fazy II [BREAK-MB])

Badanie BREAK-MB było wieloośrodkowym, otwartym, prowadzonym w dwóch grupach badaniem fazy II mającym na celu ocenę odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym po zastosowaniu dabrafenibu u pacjentów z potwierdzonym histologicznie (w stadium

zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF (V600E lub V600K) z przerzutami do mózgu. Pacjentów przydzielano do Kohorty A (pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej miejscowego leczenia z powodu przerzutów do mózgu) lub do Kohorty B (pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej miejscowe leczenie z powodu przerzutów do mózgu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym (wewnątrzczaszkowo, ang. *overall intracranial response rate*, OIRR) w populacji pacjentów z mutacją V600E w ocenie badacza. Wyniki potwierdzonej OIRR oraz inne wyniki dotyczące skuteczności w ocenie badacza są przedstawione w Tabeli 11.

Tabela 11 Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu (badanie BREAK-MB)

	Populacja wszystkich leczonych pacjentów			
	BRAF V600E (podstawowa)		BRAF V600K	
	Kohorta A N=74	Kohorta B N=65	Kohorta A N=15	Kohorta B N=18
Ogólny odsetek odpowiedzi w mózgu (wewnątrzczaszkowo), % (95% CI)^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)
Czas trwania odpowiedzi w mózgu (wewnątrzczaszkowo), mediana, miesiące (95% CI)	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)
Ogólny odsetek odpowiedzi, % (95% CI)^a	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Czas trwania odpowiedzi, mediana, miesiące (95% CI)	N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	Nie dotyczy	N=5 3,1 (2,8; NR)
Czasu przeżycia bez progresji, mediana, miesiące (95% CI)	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Przeżycie całkowite, mediana, miesiące (95% CI)	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Skróty: CI: przedział ufności; NR: nieosiągnięta; NA: nie dotyczy

a Potwierdzona odpowiedź.

b Celem tego badania było potwierdzenie bądź odrzucenie hipotezy zerowej $OIRR \leq 10\%$ (na podstawie wyników historycznych) na rzecz hipotezy alternatywnej $OIRR \geq 30\%$ u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600E.

Pacjenci, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia lub u których co najmniej jedno wcześniejsze leczenie systemowe okazało się nieskuteczne (wyniki badania fazy II [BREAK-2])

Badanie BRF113710 (BREAK-2) było wieloośrodkowym, prowadzonym w jednej grupie badaniem, do którego włączono 92 pacjentów z przerzutowym czerniakiem (w IV stadium zaawansowania) z potwierdzoną mutacją BRAF V600E lub V600K.

Oceniony przez badacza, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,5 miesiąca, odsetek potwierdzonych odpowiedzi u pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600E (n=76) wynosił 59% (95% CI: 48,2; 70,3), a mediana DoR wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: 3,9; niemożliwe do obliczenia). U pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600K (n=16) odsetek odpowiedzi wynosił 13% (95% CI: 0,0; 28,7), a mediana DoR wynosiła 5,3 miesiąca (95% CI: 3,7; 6,8). Choć ograniczona ze względu na niewielką liczbę pacjentów, mediana OS wydaje się być zgodna z danymi uzyskanymi od pacjentów z czerniakami z mutacją BRAF V600E.

Leczenie adjuwantowe czerniaka w III stadium zaawansowania

Badanie BRF115532 (COMBI-AD)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionej próbie badaniu III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów ze skórną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600E/K w III stadium zaawansowania (stadium IIIA [przerzuty do węzłów chłonnych >1 mm], IIIB oraz IIIC), po całkowitej resekcji.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę) lub dwa placebo przez okres 12 miesięcy. Warunkiem włączenia do badania była całkowita resekcja czerniaka z radykalną limfadenektomią w ciągu 12 tygodni poprzedzających randomizację. Wcześniejsze stosowanie wszelkiego układowego leczenia przeciwnowotworowego, w tym radioterapii nie było dozwolone. Pacjenci z wcześniejszym nowotworem złośliwym w wywiadzie spełniali kryteria włączenia, o ile choroba nie występowała u nich przez co najmniej 5 lat. Pacjenci z nowotworami złośliwymi z potwierdzoną obecnością aktywujących mutacji RAS nie spełniali kryteriów włączenia. Stratyfikację pacjentów przeprowadzono z uwzględnieniem obecności mutacji BRAF (V600E lub V600K) i stadium zaawansowania choroby przed zabiegiem chirurgicznym (w zależności od podstopnia w ramach III stadium zaawansowania, wskazującego na różny poziom zajęcia węzłów chłonnych oraz wielkość i owrzodzenie guza pierwotnego) korzystając z 7. edycji systemu klasyfikacji czerniaka wg Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC). Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Radiologicznej oceny guza dokonywano co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata, a następnie co 6 miesięcy, do stwierdzenia pierwszego nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS; najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy), czas bez nawrotów (FFR) i przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS).

Łącznie 870 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia skojarzonego (n=438) i do grupy placebo (n=432). Większość pacjentów była rasy białej (99%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 51 lat (18% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). Do badania włączono pacjentów z chorobą o wszystkich podstopniach III stadium zaawansowania przed resekcją; u 18% z tych pacjentów występowało zajęcie węzłów stwierdzone wyłącznie w badaniu mikroskopowym i brak owrzodzenia w guzie pierwotnym. U większości pacjentów występowała mutacja BRAF V600E (91%). Mediana czasu trwania obserwacji (od randomizacji do ostatniego kontaktu lub zgonu) wyniosła 2,83 roku w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 2,75 roku w grupie placebo.

Wyniki pierwotnej analizy RFS przedstawiono w Tabeli 12. Badanie wykazało statystycznie znamiennej różnicę w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego RFS występującą między grupami terapeutycznymi, mediana RFS wyniosła 16,6 miesiąca w grupie placebo, a w grupie leczenia skojarzonego nie została jeszcze osiągnięta (HR: 0,47; 95% przedział ufności: (0,39; 0,58);

$p=1,53 \times 10^{-14}$). Obserwowana korzyść w odniesieniu do RFS była konsekwentnie wykazywana we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć i rasę. Wyniki były również spójne w odniesieniu do czynników stratyfikacji obejmujących stadium choroby i typ mutacji BRAF V600.

Tabela 12 Wyniki dotyczące RFS w ocenie badacza w badaniu BRF115532 (COMBI-AD)

Parametr RFS	Dabrafenib + Trametytib N=438	Placebo N=432
Liczba zdarzeń, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Nawrót	163 (37%)	247 (57%)
Nawrót z przerzutem odległym	103 (24%)	133 (31%)
Zgon	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediana (miesiące)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5, NE)	(12,7, 22,1)
Współczynnik ryzyka ^[1]		0,47
(95% CI)		(0,39, 0,58)
wartość p ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
Wskaźnik 1-letni (95% CI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
Wskaźnik 2-letni (95% CI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
Wskaźnik 3-letni (95% CI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

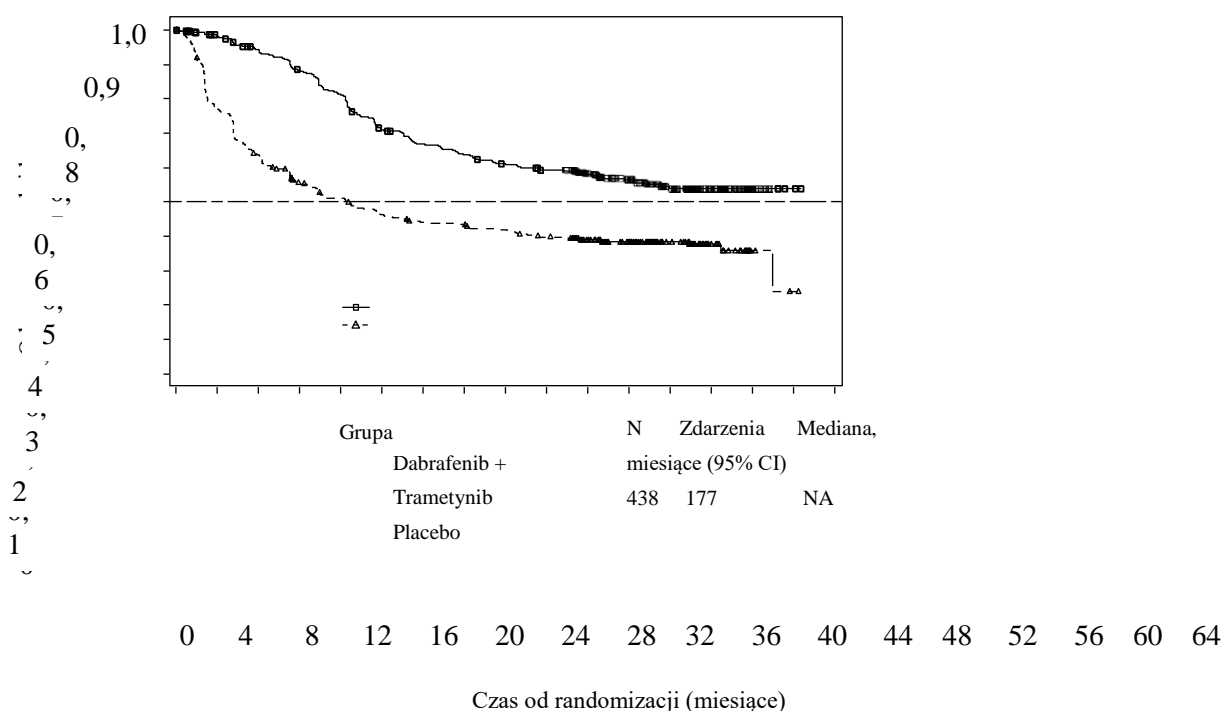
^[1] Współczynnik ryzyka otrzymywano ze stratyfikowanego modelu Pike'a.

^[2] Wartość p otrzymywano z dwustronnego stratyfikowanego logarytmicznego testu rang (czynnikami stratyfikacji były stadium choroby – IIIA w por. z IIIB w por. z IIIC – i typ mutacji BRAF V600 -V600E w por. z V600K)

NE = niemożliwe do oszacowania

Na podstawie zaktualizowanych danych przy dodatkowej 10 miesięcznej obserwacji w porównaniu do pierwotnej analizy (minimalna 40 miesięczna obserwacja), korzyść w odniesieniu do RFS została utrzymana przy oszacowanym HR wynoszącym 0,49 [95% CI: (0,40, 0,59)] (Rycina 4).

Rycina 4 Krzywe Kaplana-Meiera dla RFS w badaniu BRF115532 (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT), zaktualizowane wyniki)



Subjects at Risk Pacjenci z ryzykiem

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

Na podstawie 153 zdarzeń (60 [14%] w grupie leczenia skojarzonego i 93 [22%] w grupie placebo) odpowiadających 26% uzyskanych danych z całkowitej docelowej liczby 597 zdarzeń OS, szacowany współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Wyniki te nie osiągnęły predefiniowanej wartości granicznej dla stwierdzenia znamienności statystycznej w pierwszej analizie okresowej OS (HR=0,50; p=0,000019). Szacunki dotyczące przeżycia po 1 roku i 2 latach od randomizacji wyniosły odpowiednio 97% i 91% w grupie leczenia skojarzonego oraz 94% i 83% w grupie placebo.

Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)

Badanie BRF113928

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametytibem badano w wielośrodowym, nierandomizowanym, otwartym badaniu II fazy z trzema kohortami, do którego włączono pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600E, w stadium IV. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR oceniany na podstawie RECIST 1.1 oceniane przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały DoR, PFS, OS, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę populacyjną. ORR, DoR i PFS były również oceniane przez Niezależną Komisję Oceniającą w ramach analizy wrażliwości.

Kohorty włączano sekwencyjnie:

- Kohorta A: monoterapia (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę), 84 włączonych pacjentów. 78 pacjentów wcześniej otrzymywało leczenie układowe z powodu rozsianej choroby nowotworowej.
- Kohorta B: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametytib 2 mg raz na dobę), 59 włączonych pacjentów. Pięćdziesięciu siedmiu (57) pacjentów otrzymywało wcześniej 1-3 schematy leczenia układowego z powodu rozsianej choroby nowotworowej. Dwoch (2) pacjentów nie otrzymywało wcześniej żadnego leczenia układowego oraz zostali poddani analizie dla pacjentów włączonych do kohorty C.
- Kohorta C: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametytib 2 mg raz na dobę), 34 włączonych pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy badany jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu rozsianej choroby nowotworowej.

Wśród łącznej liczby 93 pacjentów włączonych do kohort B i C otrzymujących leczenie skojarzone, większość stanowili pacjenci rasy kaukaskiej (>90%), z podobnym odsetkiem kobiet i mężczyzn (odpowiednio 54% i 46%), a mediana wieku wyniosła 64 lata wśród pacjentów otrzymujących leczenie 2-giego lub wyższego rzutu i 68 lat wśród pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu. U większości pacjentów (94%) włączonych do kohort otrzymujących leczenie skojarzone stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 lub 1. Dwudziestu sześciu (26) pacjentów (28%) nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów występował rak niepłaskonabłonkowy. W populacji wcześniej leczonej 38 osób (67%) otrzymało jeden schemat układowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu rozsianego nowotworu.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, czyli ORR ocenianego przez badacza, ORR w populacji otrzymującej leczenie pierwszego rzutu wyniósł 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a w populacji wcześniej leczonej ORR wyniósł 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Wartości te osiągnęły znamienność statystyczną, aby odrzucić hipotezę zerową, że ORR dla dabrafenibu w skojarzeniu z trametytibem w tej populacji z NDRP był mniejszy lub równy 30%. Wyniki ORR ocenione przez IRC były zgodne z oceną badacza. Odpowiedź była trwała, a mediana DoR we wcześniej leczonej populacji osiągnęła 9,8 miesięcy (95% CI, 6,9; 16,0) zgodnie z oceną badacza. W populacji otrzymującej leczenie pierwszego rzutu u 68% nie doszło do progresji choroby po 9 miesiącach. Mediany DoR i PFS nie mogły być jeszcze oszacowane (Tabela 13). Skuteczność w skojarzeniu z trametytibem była wyższa w pośrednio porównanej monoterapii z dabrafenibem w Kohorcie A.

Tabela 13 Podsumowanie skuteczności w kohortach otrzymujących leczenie skojarzone, wg oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej

Punkt końcowy	Analiza	Leczenie skojarzone 1-go rzutu n=36 ¹	Leczenie skojarzone 2-ego rzutu i dalsze n=57 ¹
Potwierdzona odpowiedź całkowita n (%) (95% CI)	Przez Badacza	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	38 (66,7%) (52,9, 78,6)
	Przez IRC	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Mediana DoR Miesiące (95% CI)	Przez Badacza	NE ² (8,3, NE)	9,8 (6,9, 16,0)
	Przez IRC	NE (6,9, NE)	12,6 (5,8, NE)
Mediana PFS Miesiące (95% CI)	Przez Badacza	– ³	10,2 (6,9, 16,7)
	Przez IRC	– ³	8,6 (5,2, 16,8)
Mediana OS Miesiące (95% CI)	-	24,6 (11,7, NE) ⁴	18,2 (14,3, NE)

¹ data odcięcia danych: 8 sierpnia 2016 r.

² NE: Niemożliwe do oceny

³ Mediana PFS obecnie nie jest oszacowana

⁴ Odsetek zdarzeń dla wyliczenia OS wyniósł 28% i dlatego zdefiniowana mediana nie może być jeszcze oszacowana

Wydłużenie odstępu QT

Największe wydłużenie odcinka QTc o > 60 milisekund (ms) zaobserwowano u 3% pacjentów leczonych dabrafenibem (w całej populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa stosowania, w jednym przypadku, stwierdzono wydłużenie > 500 ms). W badaniu III fazy MEK115306 u żadnego z pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem nie doszło do największego wydłużenia odcinka QTcB do > 500 ms; QTcB był wydłużony o ponad 60 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym u 1% (3/209) pacjentów. W badaniu klinicznym III fazy MEK116513 u czterech pacjentów (1%) leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano wydłużenie odcinka QTcB 3. stopnia (> 500 ms). U dwóch z tych pacjentów obserwowano wydłużenie odcinka QTcB 3. stopnia (> 500 ms), które jednocześnie było wydłużeniem > 60 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Ewentualny wpływ dabrafenibu na wydłużenie odstępu QT oceniano w szczególności temu poświęconym badaniu zmian w odstępie QT pod wpływem wielokrotnych dawek leku. Supraterapeutyczną dawkę 300 mg dabrafenibu podawano dwa razy na dobę 32 pacjentom, u których występował guz z mutacją BRAF V600. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu dabrafenibu lub jego metabolitów na odstęp QTc.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dabrafenibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w czerniaku oraz nowotworu złośliwego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dabrafenib jest wchłaniany po podaniu doustnym, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego

stężenia w osoczu wynosi 2 godziny po przyjęciu dawki. Średnia bezwzględna biodostępność dabrafenibu przyjmowanego doustnie wynosi 95% (90% CI: 81; 110%). Ekspozycja na dabrafenib (C_{max} i AUC) zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki po zastosowaniu pojedynczych dawek od 12 do 300 mg, jednak wzrost ten był mniejszy od proporcjonalnego do dawki po podawaniu leku według schematu dwóch dawek dziennie. Po podaniu dawek wielokrotnych zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji na lek, co prawdopodobnie wynikało z indukowania przez lek własnego metabolizmu. Stosunek średnich skumulowanych wartości AUC w dniu 18./dniu 1. wynosi 0,73. Po podawaniu dawki 150 mg dwa razy na dobę, średnia geometryczna wartość C_{max} , AUC (0- τ) oraz stężenie przed podaniem kolejnej dawki (C_{τ}) wynosiły odpowiednio 1478 ng/ml, 4341 ng*h/ml i 26 ng/ml.

Podawanie dabrafenibu z pokarmem zmniejszało biodostępność (wartości C_{max} i AUC zmniejszyły się o odpowiednio 51% i 31%), a także opóźniało wchłanianie kapsułek dabrafenibu w porównaniu z sytuacją po przyjęciu leku na czczo.

Dystrybucja

Dabrafenib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,7%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym mikrodawek wynosi 46 l.

Metabolizm

Metabolizm dabrafenibu zachodzi głównie przy udziale CYP2C8 i CYP3A4 z wytworzeniem hydroksydabrafenibu, który jest następnie utleniany przez enzym CYP3A4 z do karboksydabrafenibu. Karboksydabrafenib może ulegać dekarboksylacji w procesie nieenzymatycznym, tworząc demetylodabrafenib. Karboksydabrafenib jest wydalany z żółcią i z moczem. Demetylodabrafenib może również powstawać w jelitach i być ponownie wchłaniany. Demetylodabrafenib jest metabolizowany przez CYP3A4, tworząc metabolity oksydacyjne. Okres półtrwania hydroksydabrafenibu w końcowej fazie eliminacji jest taki sam, jak w przypadku związku macierzystego i wynosi 10 godzin, natomiast okresy półtrwania karboksy- i demetylodabrafenibu są dłuższe (21–22 godziny). Średni stosunek AUC metabolitu do AUC związku macierzystego po podaniu dawek wielokrotnych wynosi 0,9; 11 i 0,7 odpowiednio dla hydroksy- karboksy- i demetylodabrafenibu. Na podstawie ekspozycji, względnej mocy działania oraz właściwości farmakokinetycznych określono, że zarówno hydroksy-, jak i demetylodabrafenib mogą przyczyniać się do aktywności klinicznej dabrafenibu, podczas gdy aktywność karboksydabrafenibu jest prawdopodobnie nieistotna.

Ocena potencjalnych interakcji lekowych w warunkach *in vitro*

Dabrafenib jest substratem dla ludzkiej glikoproteiny P (Pgp) oraz dla ludzkiego białka BCRP w warunkach *in vitro*. Białka transportujące te mają jednak minimalny wpływ na biodostępność i eliminację dabrafenibu, a ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych z inhibitorami Pgp lub BCRP jest niskie. Nie wykazano, aby dabrafenib lub jego 3 główne metabolity były inhibitorami Pgp w warunkach *in vitro*.

Chociaż dabrafenib i jego metabolity, hydroksydabrafenib, karboksydabrafenib i demetylodabrafenib były inhibitorami ludzkiego nośnika anionów organicznych (OAT) 1 i OAT3 w warunkach *in vitro* i stwierdzono, że dabrafenib i jego demetylo-metabolit są inhibitorami nośnika kationów organicznych 2 (OCT2) w warunkach *in vitro*, ryzyko interakcji lekowych dla tych nośników jest minimalne biorąc pod uwagę ekspozycję kliniczną na dabrafenib i jego metabolity.

Eliminacja

Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po dożylnym podaniu mikrodawek wynosi 2,6 godziny. Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po podaniu doustnej dawki pojedynczej wynosi 8 godzin z powodu ograniczonej absorpcją eliminacji po podaniu doustnym (farmakokinetyka typu „flip-flop”). Klirens osoczowy po podaniu dożylnym wynosi 12 l/godz.

Po doustnym podaniu leku główną drogą eliminacji dabrafenibu jest metabolizm zachodzący przy udziale enzymów CYP3A4 i CYP2C8. Materiał związany z dabrafenibem jest wydalany głównie z kałem, przy czym 71% dawki doustnej odzyskano w kale; 23% dawki odzyskiwano w moczu, wyłącznie w postaci metabolitów.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazuje, że niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute [NCI]) nie ma istotnego wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Ponadto łagodne zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności AspAT nie mają istotnego wpływu na stężenia metabolitów dabrafenibu w osoczu. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, należy zachować ostrożność podczas podawania tego leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki w populacji sugeruje, że łagodne zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Choć dane dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności nerek są ograniczone, dane te mogą wskazywać na niewystępowanie efektu istotnego klinicznie. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę dabrafenibu. Wiek powyżej 75 lat był istotnym czynnikiem predykcyjnym stężenia karboksy- i demetylodabrafenibu w osoczu związanego z ekspozycją na lek większą o 40% u pacjentów w wieku ≥ 75 lat, w porównaniu z pacjentami w wieku < 75 lat.

Masa ciała i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć i masa ciała mają wpływ na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym; masa ciała miała również wpływ na objętość dystrybucji po podaniu doustnym, jak też na klirens dystrybucyjny. Tych różnic farmakokinetycznych nie uznano za istotne klinicznie.

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu innych ras na farmakokinetykę dabrafenibu.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę dabrafenibu u pacjentów pediatrycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego dabrafenibu. Dabrafenib nie wykazywał działań mutagennych ani klastogennych w badaniach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i hodowanych komórkach ssaków, jak też *in vivo* w teście mikrojądrowym u gryzoni.

W połączonych badaniach oceniających płodność samic oraz wczesny rozwój zarodka i płodu prowadzonych na szczurach, liczba ciałek żółtych w jajnikach była zredukowana u ciężarnych samic otrzymujących dawkę 300 mg/kg/dobę (ekspozycja około 3-krotnie większa od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC), lecz nie zaobserwowano wpływu na cykl estrogenowy, krycie ani na wskaźniki płodności. Po zastosowaniu dawki 300 mg/kg/dobę zaobserwowano toksyczność

rozwojową, w tym śmierć zarodków i wady przegrody międzykomorowej oraz różnice w kształcie grasicy, a po zastosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg/dobę (ekspozycja $\geq 0,5$ razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) zaobserwowano opóźnienie rozwoju kośćca i zmniejszenie masy ciała płodu.

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ dabrafenibu na płodność samców. W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych zaobserwowano jednak zmiany zwyrodnieniowe/zmniejszenie ilości tkanki w jądrach u szczurów i psów (ekspozycja $\geq 0,2$ razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC). Zmiany w jądrach u szczurów i psów utrzymywały się po 4 tygodniach od odstawienia leku (patrz punkt 4.6).

U psów zaobserwowano wpływ na układ krążenia, w tym zmiany zwyrodnieniowe lub martwicę tętnic wieńcowych i (lub) krwotoki, przerost lub krwawienie do zastawek przedsionkowo-komorowych w sercu, a także proliferację włóknisto-naczyniową w przedsionku (przy ekspozycji ≥ 2 razy niż ekspozycja kliniczna na podstawie AUC). U myszy zaobserwowano tętnicze i (lub) okołonaczyniowe ogniskowe stany zapalne różnych tkanek, a u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian zwyrodnieniowych tętnicy wątrobowej oraz spontaniczne zmiany zwyrodnieniowe w kardiomiocytach ze stanem zapalnym (samoistna kardiomiopatia) (przy ekspozycji $\geq 0,5$ i $0,6$ razy od ekspozycji klinicznej odpowiednio dla myszy i szczurów). U myszy zaobserwowano wpływ na wątrobę, w tym martwicę i zapalenie wątroby (przy ekspozycji $\geq 0,6$ razy od ekspozycji klinicznej). U kilku psów po zastosowaniu dawek ≥ 20 mg/kg/dobę (ekspozycja ≥ 9 razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) zaobserwowano oskrzelowo-pęcherzykowe zapalenie płuc, które było związane ze spłyceniem i (lub) utrudnieniem oddychania.

Po podaniu dabrafenibu psom i szczurom obserwowano odwracalne działania hematologiczne. W badaniach trwających do 13 tygodni zaobserwowano zmniejszenie liczby retikulocytów i (lub) masy erytrocytów u psów i szczurów (przy ekspozycji, odpowiednio, ≥ 10 i $1,4$ razy od ekspozycji klinicznej).

W badaniach toksyczności u młodych szczurów zaobserwowano wpływ na wzrost (skrócenie kości długich), działania nefrotoksyczne (złogi cewkowe, zwiększona częstość torbieli korowych i bazofilia cewkowa, a także odwracalne podwyższenie poziomu mocznika i (lub) kreatyniny) oraz toksyczny wpływ na jądra (zmiany zwyrodnieniowe i poszerzenie kanalików) (po ekspozycji $\geq 0,2$ raza od ekspozycji klinicznej u osób dorosłych na podstawie AUC).

Dabrafenib wykazywał działanie fototoksyczne *in vitro* w teście wychwyty czerwieni neutralnej (NRU) przez fibroblasty mysie 3T3 oraz *in vivo* po podaniu dawek ≥ 100 mg/kg mc. (>44 razy od ekspozycji klinicznej na podstawie C_{max}) w badaniu działania fototoksycznego po doustnym podaniu leku nieowłosionym myszom.

Skojarzenie z trametynibem

W badaniu prowadzonym na psach, w którym trametynib i dabrafenib podawano w skojarzeniu przez 4 tygodnie, obserwowano objawy toksycznego wpływu na przewód pokarmowy i zmniejszoną liczbę limfocytów w grasicy przy mniejszej ekspozycji na lek niż ekspozycja u psów otrzymujących sam trametynib. Natomiast inne objawy toksyczności były podobne jak te obserwowane w porównawczych badaniach z monoterapią.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian
Dwutlenek krzemu koloidalny

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Hypromeloza (E464)

Tusz:

Żelaza tlenek czarny (E172)
Szelak
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste, białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką i silikonowym żelem osuszającym.

Każda butelka zawiera 28 albo 120 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 maja 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

05/2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>