

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tafinlar 50 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 50 mg Dabrafenib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel (Kapsel).

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

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

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Dabrafenib beträgt 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dabrafenib sollte mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen beiden Dosen. Zur Verbesserung der Einnahmetreue des Patienten sollte Dabrafenib jeden Tag zu den gleichen Zeiten eingenommen werden.

### *Dauer der Behandlung*

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

### *Vergessene Dosen*

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

### *Dosisanpassungen*

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

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

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

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

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in den Tabellen 1 bzw. 2 enthalten. Dosisanpassungen auf eine Dosis von weniger als 50 mg zweimal täglich werden nicht empfohlen.

*Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen für Dabrafenib*

<b>Dosisstufe</b>	<b>Resultierende(s) Dosis/Schema</b>
Volle Dosis	150 mg zweimal täglich
Erste Reduktion	100 mg zweimal täglich
Zweite Reduktion	75 mg zweimal täglich
Dritte Reduktion	50 mg zweimal täglich

*Tabelle 2: Dosisanpassungsschema für Dabrafenib, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (adverse event, AE)*

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

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

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

### *Nicht-kaukasische Patienten*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor, und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.2). Dabrafenib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

### *Leberfunktionsstörungen*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

### Pyrexie

In klinischen Studien wurde über Fieber berichtet. Bei 1 % der Patienten in den klinischen Studien wurden schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren (siehe Abschnitt 4.8). Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten üblicherweise innerhalb des ersten

Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  steigt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann Dabrafenib erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten (siehe Abschnitt 4.2).

### Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei mit Dabrafenib behandelten Patienten wurden Fälle von cuSCC (einschließlich solcher, die als Keratoakanthom oder gemischter Keratoakanthom-Subtyp klassifiziert wurden) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

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

### Neue primäre Melanome

In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome berichtet. Diese Fälle wurden innerhalb der ersten 5 Monate der Therapie identifiziert, mittels Exzision behandelt und erforderten keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

### Nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen

*In-vitro*-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen. Über Fälle von mit RAS assoziierten malignen Erkrankungen wurden bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) und bei Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom) berichtet.

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

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

## Nierenversagen

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

## Uveitis

Über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis und Iritis wurde berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

## Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei <1 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Behandlungstag und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

## QT-Verlängerung

QTc-Verlängerungen um mehr als 60 Millisekunden (ms) im ungünstigsten Fall wurden bei 3 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der kombinierten Sicherheitspopulation). Eine Behandlung mit Dabrafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können.

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

## Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

Den pH-Wert des Magens erhöhende Mittel können die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern und sollten wenn möglich vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

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

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

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

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

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

## Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

*In vitro* erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren  $C_{max}$  und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 61 % beziehungsweise um 74 % verringert (die Studie wurde mit einer Formulierung von Dabrafenib durchgeführt, deren Bioverfügbarkeit niedriger war als bei der derzeitigen Dabrafenib-Formulierung).

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

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

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

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

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate können ansteigen, auch sollten die



Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

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

#### Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3, wobei eine klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Dabrafenib gemeinsam mit Substraten für OATP1B1 oder OATP1B3 wie beispielsweise Statinen gegeben wird.

Obwohl Dabrafenib und seine Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *in vitro* Inhibitoren der humanen Transportproteine für organische Anionen OAT1 und OAT3 sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen auf Basis der klinischen Exposition gering. Für Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib wurde ebenfalls gezeigt, dass sie mittelstarke Inhibitoren des humanen Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) sind; jedoch ist das Risiko für eine Arzneimittelwechselwirkung auf der Basis der klinischen Exposition gering.

#### Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollte Dabrafenib mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

## Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermio-genese, die irreversibel sein kann, informiert werden.

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das Nebenwirkungsprofil basiert auf den Daten von fünf klinischen Monotherapiestudien und schließt 578 Patienten mit Melanom ein. Die am häufigsten unter Dabrafenib berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) ( $\geq 15\%$ ) waren Hyperkeratose, Kopfschmerzen, Pyrexie, Arthralgie, Fatigue, Übelkeit, Papillom, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Berichtete Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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

*Tabelle 3: In Melanom-Studien berichtete Nebenwirkungen*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit (Alle Grade)</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	Sehr häufig	Papillom
	Häufig	Plattenepithelkarzinom der Haut
	Häufig	Seborrhoische Keratose
	Häufig	Akrochordon (Saitenwarze)
	Häufig	Basalzellkarzinom
	Gelegentlich	Neue primäre Melanome
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Gelegentlich	Pannikulitis
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Hypophosphatämie
	Häufig	Hyperglykämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
<b>Augenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Uveitis

Systemorganklasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Sehr häufig	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Durchfall
	Häufig	Verstopfung
	Gelegentlich	Pankreatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr häufig	Hyperkeratose
	Sehr häufig	Haarausfall
	Sehr häufig	Hautausschlag
	Sehr häufig	Palmar–plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
	Häufig	Trockene Haut
	Häufig	Pruritus
	Häufig	Aktinische Keratose
	Häufig	Hautläsion
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Häufig	Erythem
	Sehr häufig	Arthralgie
	Sehr häufig	Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten
	Gelegentlich	Nierenversagen, akutes Nierenversagen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Gelegentlich	Nephritis
	Sehr häufig	Pyrexie
	Sehr häufig	Fatigue
	Sehr häufig	Schüttelfrost
	Sehr häufig	Asthenie
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Grippeartige Erkrankung
	Gelegentlich	Verringerung der LVEF QT-Verlängerungen

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Pyrexie*

Über Fieber wurde in klinischen Studien berichtet. Bei 1 % der Patienten in klinischen Studien wurden ernsthafte nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse als Fieber identifiziert, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Nierenfunktionsausgangswerten. Das Auftreten dieser ernsthafte, nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse erfolgte typischerweise innerhalb des ersten Therapiemonats. Patienten mit ernsthafte nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Behandlungsunterbrechung und/oder Dosisreduktion mit unterstützender Behandlung an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Kutanes Plattenepithelkarzinom*

Kutane Plattenepithelkarzinome (einschließlich jener, die als Keratoakanthom- oder gemischte Keratoakanthom-Subtypen klassifiziert wurden) traten bei 9 % der Patienten unter der Behandlung mit Dabrafenib auf. Ungefähr 70 % dieser Ereignisse traten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auf mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 8 Wochen. Sechsendneunzig Prozent der Patienten, die ein cuSCC entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen.

### *Neue primäre Melanome*

In klinischen Studien mit Dabrafenib wurde über neue primäre Melanome berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt, eine Dosisanpassung von Dabrafenib war nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### *Nicht-kutane maligne Erkrankungen*

Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF-Inhibitoren exponiert waren, kann zu einem erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von RAS-getriebenen Malignitäten sind unter Dabrafenib berichtet worden. Die Patienten sollten wie klinisch geboten überwacht werden.

### *QT-Verlängerung*

Ein Fall einer QTc-Verlängerung auf  $> 500$  ms wurde in der kombinierten Sicherheitspopulation beobachtet, und nur bei 3 % der Patienten wurden im ungünstigsten Fall Verlängerungen der QTc-Zeit von  $> 60$  ms beobachtet.

### *Verringerung der LVEF*

Über eine Verringerung der LVEF, die in den meisten Fällen asymptomatisch und reversibel war, wurde bei 1 % der Patienten berichtet. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Dabrafenib eingeschlossen.

### *Arthralgien*

In klinischen Studien mit Dabrafenib wurde sehr häufig (25 %) über Arthralgien berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich ( $< 1$  %) wurde vom Grad 3 berichtet, der Grad 4 wurde nicht beobachtet.

### *Hypophosphatämie*

In klinischen Studien mit Dabrafenib wurde häufig über Hypophosphatämien (7 %) berichtet. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle (4 %) waren vom Schweregrad 3.

### *Pankreatitis*

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

## Nierenversagen

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (Tabelle 4).

*Tabelle 4: Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen*

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

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

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

#### Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Dabrafenib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, einschließlich Patienten mit BRAF-V600E- und/oder V600K-Mutationen, wurde in 3 Studien (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] und BRF113710 [BREAK-2]) untersucht. Insgesamt wurden in diesen Studien 402 Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation und 49 Patienten mit der BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit Melanom, bei denen andere BRAF-Mutationen als die V600E aktiviert sind, wurden von der konfirmatorischen Studie ausgeschlossen, und die Aktivität bezüglich Patienten mit der V600K-Mutation erscheint nach einarmigen Studien niedriger als gegen die V600E-Mutation.

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

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

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

Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin (DTIC) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Einschätzung durch den Prüfarzt. Patienten im DTIC-Arm durften nach unabhängiger radiologischer Bestätigung der initialen Progression auf Dabrafenib wechseln. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Sechzig Prozent der Patienten waren männlich und 99,6 % waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 52 Jahre, wobei 21 % der Patienten 65 Jahre und älter

waren, 98,4 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, dabei hatten 97 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Analyse mit den zum Stichtag 19. Dezember 2011 vorliegenden Daten wurde eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes PFS (HR = 0,30; 95 % KI 0,18; 0,51;  $p < 0,0001$ ) erzielt. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Post-hoc-Analyse mit einer zusätzlichen Nachbeobachtung über 6 Monate sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Daten zum Gesamt-Überleben aus einer weiteren Post-hoc-Analyse, die auf den zum Stichtag 18. Dezember 2012 vorliegenden Daten beruht, sind in Abbildung 1 abgebildet.

Tabelle 5: Wirksamkeit bei nicht vorbehandelten Patienten (BREAK-3 Studie, 25. Juni 2012)

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

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; DTIC: Dacarbazin; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht

a. als bestätigte Komplett- oder Teilremissionen definiert.

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

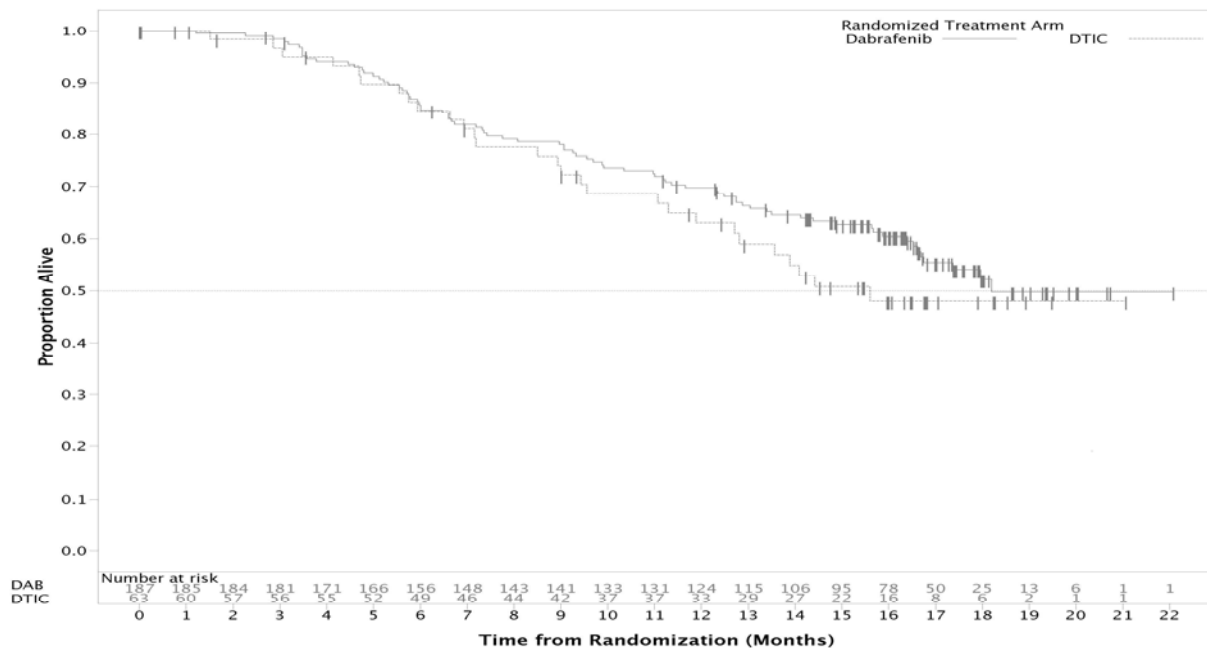
Tabelle 6: Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

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

<sup>(a)</sup> Keine Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Überwechselns

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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben (BREAK-3) (18. Dezember 2012)



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

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

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das intrakranielle Gesamt-Ansprechen (Overall Intracranial Response Rate, OIRR) nach Einschätzung der Prüferärzte in der Population mit der V600E-Mutation. Das bestätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.



Tabelle 7: Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen (BREAK-MB-Studie)

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

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

a - Bestätigtes Ansprechen.

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Dabrafenib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von 2 Stunden nach einer Gabe. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Dabrafenib beträgt

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

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

### Verteilung

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

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

Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetaboliten ist eine Inhibition von Pgp *in vitro* nachgewiesen worden.

### Biotransformation

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

### Elimination

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

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

## Besondere Patientengruppen

### *Leberfunktionsstörungen*

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

### *Nierenfunktionsstörungen*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Körpergewicht und Geschlecht*

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

### *Ethnische Gruppen*

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss der ethnischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib einschätzen zu können.

### *Kinder und Jugendliche*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

In kombinierten Studien zur weiblichen Fertilität, zur frühen embryonalen Entwicklung und zur embryo-fötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Einwicklung wie Embryoethalität und Ventrikelseptum-

Defekte wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach  $\geq 20$  mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelettentwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

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

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

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

In Studien an juvenilen Ratten wurden Effekte auf das Wachstum (verkürzte Röhrenknochen), Nierentoxizitäten (tubuläre Ablagerungen, erhöhte Inzidenz von kortikalen Zysten und tubulärer Basophilie sowie reversible Anstiege der Harnstoff- und/oder Kreatinin-Konzentrationen), Toxizitäten am Hoden (Degeneration und tubuläre Dilatation) und vorzeitige Vaginalöffnung (ohne assoziierte Effekte auf die Ovariengewichte oder morphologische Veränderungen in den weiblichen Reproduktionsgeweben) beobachtet.

Dabrafenib war in einem „*Neutral-Red-Uptake*“ (NRU)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten *in vitro* phototoxisch.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Kapselhülle

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

#### Drucktinte

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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Packungsgrößen: Jede Flasche enthält entweder 28 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

26. August 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tafinlar 75 mg Hartkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat, entsprechend 75 mg Dabrafenib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Hartkapsel (Kapsel).

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

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Dabrafenib ist angezeigt zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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

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

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

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Dabrafenib beträgt 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg). Dabrafenib sollte mindestens eine Stunde vor oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden, mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen beiden Dosen. Zur Verbesserung der Einnahmetreue des Patienten sollte Dabrafenib jeden Tag zu den gleichen Zeiten eingenommen werden.

### *Dauer der Behandlung*

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

### *Vergessene Dosen*

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

### *Dosisanpassungen*

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

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

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

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

Empfohlene Dosisreduktionen bzw. Empfehlungen für Dosisanpassungen sind in den Tabellen 1 bzw. 2 enthalten. Dosisanpassungen auf eine Dosis von weniger als 50 mg zweimal täglich werden nicht empfohlen.

*Tabelle 1: Empfohlene Dosisreduktionen für Dabrafenib*

<b>Dosisstufe</b>	<b>Resultierende(s) Dosis/Schema</b>
Volle Dosis	150 mg zweimal täglich
Erste Reduktion	100 mg zweimal täglich
Zweite Reduktion	75 mg zweimal täglich
Dritte Reduktion	50 mg zweimal täglich

*Tabelle 2: Dosisanpassungsschema für Dabrafenib, basierend auf dem Grad der unerwünschten Ereignisse (adverse event, AE)*

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

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

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

### *Nicht-kaukasische Patienten*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leichten bis mäßigen Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten bei Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen vor, und die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung kann nicht beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.2). Dabrafenib sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

### *Leberfunktionsstörungen*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

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

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

### Pyrexie

In klinischen Studien wurde über Fieber berichtet. Bei 1 % der Patienten in den klinischen Studien wurden schwerwiegende nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse identifiziert, die als Fieber, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Ausgangswerten für die Nierenfunktion, definiert waren (siehe Abschnitt 4.8). Diese schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse traten üblicherweise innerhalb des ersten



Behandlungsmonats auf. Patienten mit schwerwiegenden nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Therapieunterbrechung und/oder Dosisreduktion und unterstützende Maßnahmen an.

Die Dabrafenib-Therapie sollte unterbrochen werden, wenn die Körpertemperatur des Patienten auf  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  steigt. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion hin untersucht werden. Wenn das Fieber abgeklungen ist, kann Dabrafenib erneut mit einer angemessenen Prophylaxe mit nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Arzneimitteln oder Paracetamol gegeben werden. Wenn das Fieber mit anderen ernsthaften Anzeichen und Symptomen verbunden ist, sollte Dabrafenib nach Abklingen des Fiebers in reduzierter Dosis gegeben werden, und wie klinisch geboten (siehe Abschnitt 4.2).

### Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Bei mit Dabrafenib behandelten Patienten wurden Fälle von cuSCC (einschließlich solcher, die als Keratoakanthom oder gemischter Keratoakanthom-Subtyp klassifiziert wurden) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Es wird empfohlen, dermatologische Untersuchungen vor Beginn der Therapie mit Dabrafenib, monatlich während der Behandlung und bis zu sechs Monate nach der Behandlung der cuSCC durchzuführen. Eine Nachbeobachtung sollte für 6 Monate nach Absetzen von Dabrafenib oder bis zur Initiierung einer weiteren antineoplastischen Therapie weitergeführt werden.

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

### Neue primäre Melanome

In klinischen Studien wurde über neu aufgetretene Fälle primärer Melanome berichtet. Diese Fälle wurden innerhalb der ersten 5 Monate der Therapie identifiziert, mittels Exzision behandelt und erforderten keine Modifikation der Behandlung. Eine Überwachung auf Hautläsionen sollte, wie weiter oben für das kutane Plattenepithelkarzinom beschrieben, erfolgen.

### Nicht-kutane sekundäre/rezidivierende maligne Erkrankungen

*In-vitro*-Untersuchungen haben eine paradoxe Aktivierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAP-Kinase)-Signalübertragung in Zellen vom BRAF-Wildtyp mit RAS-Mutationen, die BRAF-Inhibitoren ausgesetzt waren, gezeigt. Dies kann zu einem erhöhten Risiko nicht-kutaner maligner Erkrankungen durch die Dabrafenib-Exposition bei Vorhandensein von RAS-Mutationen führen. Über Fälle von mit RAS assoziierten malignen Erkrankungen wurden bei einem anderen BRAF-Inhibitor (chronische myelomonozytische Leukämie und nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereichs) und bei Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib (kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom) berichtet.

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

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

## Nierenversagen

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

## Uveitis

Über ophthalmologische Reaktionen einschließlich Uveitis und Iritis wurde berichtet. Die Patienten sollen während der Behandlung routinemäßig auf visuelle Anzeichen und Symptome (wie verändertes Sehvermögen, Photophobie und Augenschmerzen) hin überwacht werden.

## Pankreatitis

Über Pankreatitis wurde bei <1 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten berichtet. Eines dieser Ereignisse trat am ersten Behandlungstag und erneut nach einer Re-Exposition mit reduzierter Dosis auf. Ungeklärte Bauchschmerzen sollten umgehend untersucht werden, einschließlich einer Bestimmung der Serum-Amylase und Lipase. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Dabrafenib nach einer Pankreatitis-Episode sollten die Patienten engmaschig überwacht werden.

## QT-Verlängerung

QTc-Verlängerungen um mehr als 60 Millisekunden (ms) im ungünstigsten Fall wurden bei 3 % der mit Dabrafenib behandelten Patienten beobachtet (in einem Fall davon auf > 500 ms in der kombinierten Sicherheitspopulation). Eine Behandlung mit Dabrafenib wird nicht empfohlen bei Patienten mit nicht behebbaren Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Magnesium), Long-QT-Syndrom oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können.

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

## Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

Den pH-Wert des Magens erhöhende Mittel können die Bioverfügbarkeit von Dabrafenib verringern und sollten wenn möglich vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

## Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

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

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

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Dabrafenib

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

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

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

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

## Wirkungen von Dabrafenib auf andere Arzneimittel

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

*In vitro* erzeugte Dabrafenib dosisabhängige Anstiege von CYP2B6 und CYP3A4. In einer klinischen Wechselwirkungsstudie waren  $C_{max}$  und AUC von oral gegebenem Midazolam (einem CYP3A4-Substrat), zusammen mit Dabrafenib nach wiederholter Gabe um 61 % beziehungsweise um 74 % verringert (die Studie wurde mit einer Formulierung von Dabrafenib durchgeführt, deren Bioverfügbarkeit niedriger war als bei der derzeitigen Dabrafenib-Formulierung).

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

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

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

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

Der Eintritt der induzierenden Wirkung tritt wahrscheinlich nach 3 Tagen wiederholter Gabe von Dabrafenib auf. Nach Absetzen von Dabrafenib erfolgt die Kompensation der Induktion schrittweise, die Konzentrationen der sensitiven CYP3A4-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- und CYP2C19-Enzyme, der UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) und der Transportsubstrate können ansteigen, auch sollten die

Patienten auf Toxizitäten hin überwacht und, falls erforderlich, die Dosis dieser Arzneimittel angepasst werden.

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

#### Wirkung von Dabrafenib auf Stoff-Transportsysteme

Dabrafenib ist *in vitro* ein Inhibitor der humanen Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3, wobei eine klinische Relevanz nicht ausgeschlossen werden kann. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Dabrafenib gemeinsam mit Substraten für OATP1B1 oder OATP1B3 wie beispielsweise Statinen gegeben wird.

Obwohl Dabrafenib und seine Metaboliten Hydroxy-Dabrafenib, Carboxy-Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib *in vitro* Inhibitoren der humanen Transportproteine für organische Anionen OAT1 und OAT3 sind, ist das Risiko für Arzneimittelwechselwirkungen auf Basis der klinischen Exposition gering. Für Dabrafenib und Desmethyl-Dabrafenib wurde ebenfalls gezeigt, dass sie mittelstarke Inhibitoren des humanen Brustkrebs-Resistenz-Proteins (BCRP) sind; jedoch ist das Risiko für eine Arzneimittelwechselwirkung auf der Basis der klinischen Exposition gering.

#### Einfluss von Nahrung auf Dabrafenib

Wegen des Nahrungseinflusses auf die Resorption von Dabrafenib sollte Dabrafenib mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Dabrafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern, daher sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

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

## Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen am Menschen vor. Dabrafenib kann die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen, da unerwünschte Wirkungen auf die männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane im Tierversuch beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.3). Männliche Patienten sollten über das mögliche Risiko einer verminderten Spermio-genese, die irreversibel sein kann, informiert werden.

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

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

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Das Nebenwirkungsprofil basiert auf den Daten von fünf klinischen Monotherapiestudien und schließt 578 Patienten mit Melanom ein. Die am häufigsten unter Dabrafenib berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) ( $\geq 15\%$ ) waren Hyperkeratose, Kopfschmerzen, Pyrexie, Arthralgie, Fatigue, Übelkeit, Papillom, Haarausfall, Hautausschlag und Erbrechen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Berichtete Nebenwirkungen sind weiter unten nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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

*Tabelle 3: In Melanom-Studien berichtete Nebenwirkungen*

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit (Alle Grade)</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	Sehr häufig	Papillom
	Häufig	Plattenepithelkarzinom der Haut
	Häufig	Seborrhoische Keratose
	Häufig	Akrochordon (Saitenwarze)
	Häufig	Basalzellkarzinom
	Gelegentlich	Neue primäre Melanome
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Gelegentlich	Pannikulitis
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig	Verminderter Appetit
	Häufig	Hypophosphatämie
	Häufig	Hyperglykämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
<b>Augenerkrankungen</b>	Gelegentlich	Uveitis

Systemorganklasse	Häufigkeit (Alle Grade)	Nebenwirkungen
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Sehr häufig	Husten
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Erbrechen
	Sehr häufig	Durchfall
	Häufig	Verstopfung
	Gelegentlich	Pankreatitis
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Sehr häufig	Hyperkeratose
	Sehr häufig	Haarausfall
	Sehr häufig	Hautausschlag
	Sehr häufig	Palmar–plantares Erythrodysästhesie-Syndrom
	Häufig	Trockene Haut
	Häufig	Pruritus
	Häufig	Aktinische Keratose
	Häufig	Hautläsion
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Häufig	Erythem
	Sehr häufig	Arthralgie
	Sehr häufig	Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten
	Gelegentlich	Nierenversagen, akutes Nierenversagen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Gelegentlich	Nephritis
	Sehr häufig	Pyrexie
	Sehr häufig	Fatigue
	Sehr häufig	Schüttelfrost
	Sehr häufig	Asthenie
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Grippeartige Erkrankung
	Gelegentlich	Verringerung der LVEF QT-Verlängerungen

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Pyrexie*

Über Fieber wurde in klinischen Studien berichtet. Bei 1 % der Patienten in klinischen Studien wurden ernsthafte nicht-infektiöse fiebrige Ereignisse als Fieber identifiziert, begleitet von schwerem Rigor, Dehydration, niedrigem Blutdruck und/oder akuter Niereninsuffizienz prärenalen Ursprungs bei Patienten mit normalen Nierenfunktionsausgangswerten. Das Auftreten dieser ernsthafte, nicht-infektiösen fiebrigen Ereignisse erfolgte typischerweise innerhalb des ersten Therapiemonats. Patienten mit ernsthafte nicht-infektiösen fiebrigen Ereignissen sprachen gut auf eine Behandlungsunterbrechung und/oder Dosisreduktion mit unterstützender Behandlung an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Kutanes Plattenepithelkarzinom*

Kutane Plattenepithelkarzinome (einschließlich jener, die als Keratoakanthom- oder gemischte Keratoakanthom-Subtypen klassifiziert wurden) traten bei 9 % der Patienten unter der Behandlung mit Dabrafenib auf. Ungefähr 70 % dieser Ereignisse traten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen auf mit einer medianen Zeit bis zum Auftreten von 8 Wochen. Sechsendeunzig Prozent der Patienten, die ein cuSCC entwickelten, konnten die Behandlung ohne Dosismodifikation fortsetzen.

### *Neue primäre Melanome*

In klinischen Studien mit Dabrafenib wurde über neue primäre Melanome berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt, eine Dosisanpassung von Dabrafenib war nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

### *Nicht-kutane maligne Erkrankungen*

Die Aktivierung des MAP-Kinase-Signalübertragungsweges in Zellen vom BRAF-Wildtyp, die BRAF-Inhibitoren exponiert waren, kann zu einem erhöhten Risiko von nicht-kutanen malignen Erkrankungen, einschließlich solchen mit RAS-Mutationen führen (siehe Abschnitt 4.4). Fälle von RAS-getriebenen Malignitäten sind unter Dabrafenib berichtet worden. Die Patienten sollten wie klinisch geboten überwacht werden.

### *QT-Verlängerung*

Ein Fall einer QTc-Verlängerung auf > 500 ms wurde in der kombinierten Sicherheitspopulation beobachtet, und nur bei 3 % der Patienten wurden im ungünstigsten Fall Verlängerungen der QTc-Zeit von > 60 ms beobachtet.

### *Verringerung der LVEF*

Über eine Verringerung der LVEF, die in den meisten Fällen asymptomatisch und reversibel war, wurde bei 1 % der Patienten berichtet. Patienten mit einer LVEF unterhalb des unteren Grenzwerts für den Normbereich der jeweiligen Einrichtung wurden nicht in die klinischen Studien mit Dabrafenib eingeschlossen.

### *Arthralgien*

In klinischen Studien mit Dabrafenib wurde sehr häufig (25 %) über Arthralgien berichtet, wobei diese hauptsächlich vom Schweregrad 1 oder 2 waren; nur gelegentlich (< 1 %) wurde vom Grad 3 berichtet, der Grad 4 wurde nicht beobachtet.

### *Hypophosphatämie*

In klinischen Studien mit Dabrafenib wurde häufig über Hypophosphatämien (7 %) berichtet. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle (4 %) waren vom Schweregrad 3.

### *Pankreatitis*

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



## Nierenversagen

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

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

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

## 4.9 Überdosierung

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

#### Wirkmechanismus

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

Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kinaseinhibitorische Aktivität von Dabrafenib gegen verschiedene RAF-Kinasen

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

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

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

#### Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

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

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

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Dabrafenib in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resektierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation, einschließlich Patienten mit BRAF-V600E- und/oder V600K-Mutationen, wurde in 3 Studien (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] und BRF113710 [BREAK-2]) untersucht. Insgesamt wurden in diesen Studien 402 Patienten mit der BRAF-V600E-Mutation und 49 Patienten mit der BRAF-V600K-Mutation eingeschlossen. Patienten mit Melanom, bei denen andere BRAF-Mutationen als die V600E aktiviert sind, wurden von der konfirmatorischen Studie ausgeschlossen, und die Aktivität bezüglich Patienten mit der V600K-Mutation erscheint nach einarmigen Studien niedriger als gegen die V600E-Mutation.

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

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

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

Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin (DTIC) hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach Einschätzung durch den Prüfarzt. Patienten im DTIC-Arm durften nach unabhängiger radiologischer Bestätigung der initialen Progression auf Dabrafenib wechseln. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Sechzig Prozent der Patienten waren männlich und 99,6 % waren kaukasischer Abstammung. Das mediane Alter betrug 52 Jahre, wobei 21 % der Patienten 65 Jahre und älter

waren, 98,4 % hatten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1, dabei hatten 97 % der Patienten eine metastasierte Erkrankung.

Zum Zeitpunkt der vorab festgelegten Analyse mit den zum Stichtag 19. Dezember 2011 vorliegenden Daten wurde eine signifikante Verbesserung bezüglich des primären Endpunktes PFS (HR = 0,30; 95 % KI 0,18; 0,51;  $p < 0,0001$ ) erzielt. Ergebnisse zur Wirksamkeit aus einer Post-hoc-Analyse mit einer zusätzlichen Nachbeobachtung über 6 Monate sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Die Daten zum Gesamt-Überleben aus einer weiteren Post-hoc-Analyse, die auf den zum Stichtag 18. Dezember 2012 vorliegenden Daten beruht, sind in Abbildung 1 abgebildet.

Tabelle 5: Wirksamkeit bei nicht vorbehandelten Patienten (BREAK-3 Studie, 25. Juni 2012)

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

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; DTIC: Dacarbazin; HR: Hazard Ratio; NR: nicht erreicht

a. als bestätigte Komplett- oder Teilremissionen definiert.

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

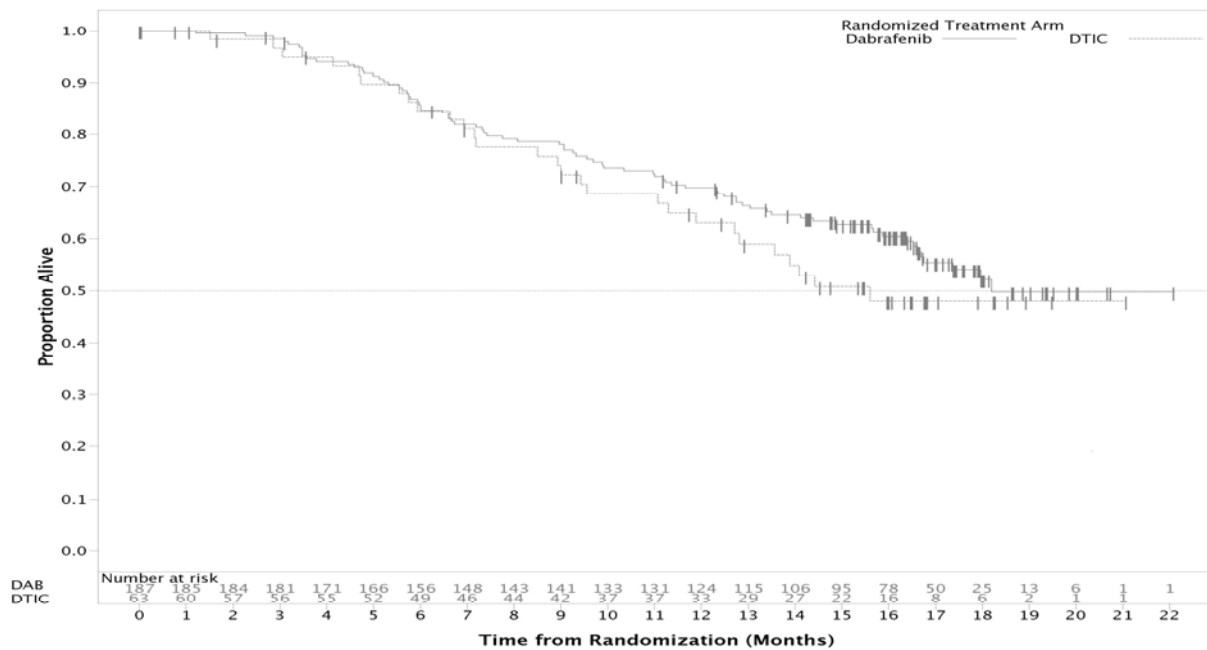
Tabelle 6: Überlebensdaten aus der primären Analyse und aus Post-hoc-Analysen

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

<sup>(a)</sup> Keine Zensierung der Patienten zum Zeitpunkt des Überwechselns

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

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamt-Überleben (BREAK-3) (18. Dezember 2012)



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

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

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das intrakranielle Gesamt-Ansprechen (Overall Intracranial Response Rate, OIRR) nach Einschätzung der Prüferärzte in der Population mit der V600E-Mutation. Das bestätigte OIRR sowie andere Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit Hirnmetastasen (BREAK-MB-Studie)

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

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

a - Bestätigtes Ansprechen.

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Dabrafenib wird oral resorbiert mit einer medianen Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration von 2 Stunden nach einer Gabe. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Dabrafenib beträgt

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

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

### Verteilung

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

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

Weder für Dabrafenib noch für seine 3 Hauptmetaboliten ist eine Inhibition von Pgp *in vitro* nachgewiesen worden.

### Biotransformation

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

### Elimination

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

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

## Besondere Patientengruppen

### *Leberfunktionsstörungen:*

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

### *Nierenfunktionsstörungen*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Körpergewicht und Geschlecht*

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

### *Ethnische Gruppen*

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um einen potenziellen Einfluss der ethnischen Abstammung auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib einschätzen zu können.

### *Kinder und Jugendliche*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

In kombinierten Studien zur weiblichen Fertilität, zur frühen embryonalen Entwicklung und zur embryofötalen Entwicklung an Ratten war die Zahl der Corpora lutea in den Ovarien trächtiger Ratten nach Gabe von 300 mg/kg/Tag (ungefähr das 3-Fache der humantherapeutischen Exposition auf Basis der AUC) reduziert, es waren aber keine Wirkungen auf den weiblichen Zyklus, die Kopulation oder auf die Fertilitätsindizes zu beobachten. Toxizitäten auf die Einwicklung wie Embryoletalität und Ventrikelseptum-

Defekte wurden nach 300 mg/kg/Tag gesehen, und nach  $\geq 20$  mg/kg/Tag (ab dem 0,5-Fachen der klinischen Exposition auf Basis der AUC) zeigte sich eine verzögerte Skelettentwicklung und ein verringertes fötales Körpergewicht.

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

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

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

In Studien an juvenilen Ratten wurden Effekte auf das Wachstum (verkürzte Röhrenknochen), Nierentoxizitäten (tubuläre Ablagerungen, erhöhte Inzidenz von kortikalen Zysten und tubulärer Basophilie sowie reversible Anstiege der Harnstoff- und/oder Kreatinin-Konzentrationen), Toxizitäten am Hoden (Degeneration und tubuläre Dilatation) und vorzeitige Vaginalöffnung (ohne assoziierte Effekte auf die Ovariengewichte oder morphologische Veränderungen in den weiblichen Reproduktionsgeweben) beobachtet.

Dabrafenib war in einem „*Neutral-Red-Uptake*“ (NRU)-Test an 3T3-Mäusefibroblasten *in vitro* phototoxisch.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Kapselhülle

Eisen(III)-oxid (E172)

Titandioxid (E171)

Hypromellose (E464)

#### Drucktinte

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Schellack

Propylenglycol



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Packungsgrößen: Jede Flasche enthält entweder 28 oder 120 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

26. August 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

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

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

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

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Nicht zutreffend.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Nicht zutreffend.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tafinlar 50 mg Hartkapseln  
Dabrafenib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat entsprechend 50 mg Dabrafenib

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Kapseln  
120 Kapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder verzehren.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

tafinlar 50 mg



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tafinlar 50 mg Kapseln  
Dabrafenib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat entsprechend 50 mg Dabrafenib

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Kapseln  
120 Kapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tafinlar 75 mg Hartkapseln  
Dabrafenib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat entsprechend 75 mg Dabrafenib

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Kapseln  
120 Kapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Enthält Trockenmittel, nicht entfernen oder verzehren.

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

tafinlar 75 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Tafinlar 75 mg Kapseln  
Dabrafenib

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Hartkapsel enthält Dabrafenibmesilat entsprechend 75 mg Dabrafenib

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Kapseln  
120 Kapseln

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zum Einnehmen  
Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, Currabinny, Carrigaline, County Cork, Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Tafinlar 50 mg Hartkapseln (Kapseln)

### Tafinlar 75 mg Hartkapseln (Kapseln)

#### Dabrafenib

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

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

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

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Tafinlar und wofür wird es angewendet?

Tafinlar ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Dabrafenib enthält. Es wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer Art von Hautkrebs, Melanom genannt, angewendet,

- der eine besondere Veränderung (Mutation) in einem Gen, „BRAF“ genannt, hat,
  - der sich in andere Körperregionen ausgebreitet hat, oder nicht durch eine Operation entfernt werden kann.
- Die Mutation in diesem Gen kann das Melanom zum Wachstum angeregt haben. Tafinlar zielt auf Proteine, die von diesem modifizierten BRAF-Gen gebildet werden und verzögert oder stoppt die Entwicklung Ihrer Krebserkrankung.

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

Tafinlar kann nur zur Behandlung von Melanomen mit einer Veränderung (Mutation) im BRAF-Gen angewendet werden, daher muss Ihr Arzt zuerst Proben aus dem Tumorgewebe entnehmen, um zu testen, ob Tafinlar für Sie geeignet ist.

#### Tafinlar darf nicht eingenommen werden,

- ➔ **wenn Sie allergisch** gegen Dabrafenib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. **Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach**, wenn sie glauben, dass dies für Sie zutrifft. Nehmen Sie Tafinlar nicht ein.



## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- **Leberprobleme** haben.
- **Nierenprobleme** haben oder hatten.

Ihr Arzt wird Ihnen Blutproben abnehmen, um Ihre Leber- und Nierenfunktion zu überwachen, während Sie Tafinlar einnehmen.

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

## Krankheiten und Zustände, auf die Sie achten sollten

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

### Fieber (hohe Temperatur)

- dieses Arzneimittel kann Fieber verursachen (siehe auch Abschnitt 4). **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Fieber bekommen**, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### Hautveränderungen während oder nach der Behandlung

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

### Augenprobleme

- Sie sollten Ihre Augen von Ihrem Arzt überprüfen lassen, während Sie Tafinlar einnehmen.
- **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt**, wenn Sie eine Augenrötung oder Reizung, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen oder andere Veränderungen des Sehvermögens während der Behandlung bemerken (siehe auch Abschnitt 4).

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

## Kinder und Jugendliche

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

## Einnahme von Tafinlar zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

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

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

#### **Tafinlar wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.**

- Wenn Sie schwanger sind, vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat. Tafinlar wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, da es das ungeborene Kind schädigen kann.
- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, während sie Tafinlar einnehmen und für 28 Tage danach, nachdem Sie es abgesetzt haben.
- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung, die Hormone enthalten (wie die Pille, Injektionen oder Pflaster) wirken möglicherweise nicht richtig, während Sie Tafinlar einnehmen. Sie müssen eine andere zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung wie z. B. Kondome anwenden, damit Sie nicht unter der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

- Sollten Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

### **Tafinlar wird nicht während der Stillzeit empfohlen.**

**Es ist nicht bekannt**, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch übergehen.

**Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, müssen Sie Ihren Arzt vorher informieren.** Sie und Ihr Arzt müssen entscheiden, ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder stillen wollen.

### **Zeugungs-/Gebärfähigkeit – Männer und Frauen**

Tierstudien haben gezeigt, dass der Wirkstoff Dabrafenib dauerhaft die Fähigkeit zur Zeugung von Kindern verringern kann. Es ist nicht bekannt, ob dieser Effekt auch beim Menschen auftreten kann. Ferner können Männer unter der Behandlung mit Tafinlar eine reduzierte Spermienzahl haben. Deren Spermienzahl wird, auch nach Absetzen des Arzneimittels, möglicherweise nicht auf die Normalwerte zurückkehren.

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

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

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

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

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

## **3. Wie ist Tafinlar einzunehmen?**

### **Wie viel sollten Sie einnehmen?**

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

Die empfohlene Dosis an Tafinlar beträgt zwei 75 mg Kapseln zweimal am Tag (entsprechend einer Tagesdosis von 300 mg).

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

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

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

### **Wie ist das Arzneimittel einzunehmen?**

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

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

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

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

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

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

#### **Wenn Sie die Einnahme von Tafinlar vergessen haben**

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

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

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

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

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

#### **Setzen Sie Tafinlar nicht ohne vorherige Anweisungen ab**

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

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

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

### **Schwere Nebenwirkungen**

#### **Fieber (hohe Temperatur)**

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

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

## Hautveränderungen

Wenn Sie irgendwelche Veränderungen an Ihrer Haut beobachten sollten, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Bei 1 bis 10 Behandelten von 100, die Tafinlar einnehmen, kann eine andere Art von Hautkrebs, *kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)* genannt, entwickeln. Andere können eine Art von Hautkrebs, *Basalzellkarzinom (BCC)* genannt, entwickeln. Üblicherweise bleiben diese Hautveränderungen örtlich begrenzt und können mittels Operation entfernt werden, wobei die Behandlung mit Tafinlar ohne Unterbrechung fortgesetzt werden kann.

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

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

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

## Überprüfen Sie Ihre Haut regelmäßig, während Sie Tafinlar einnehmen

Wenn Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken sollten:

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

## Augenprobleme

Bei 1 bis 10 Behandelten von 1.000 kann sich unter der Behandlung mit Tafinlar ein Augenproblem, Uveitis genannt, entwickeln, das Ihr Sehvermögen beeinträchtigen kann, wenn es nicht behandelt wird. Eine Uveitis kann sich schnell entwickeln und die folgende Symptome beinhalten:

- Rötung und Entzündung der Augen
- verschwommenes Sehen
- Augenschmerzen
- erhöhte Lichtempfindlichkeit
- schwebende Flecken vor den Augen

➔ **Wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal**, wenn Sie diese Symptome an sich bemerken.

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

## Andere Nebenwirkungen

Außer den oben genannten schweren Nebenwirkungen können Personen, die Tafinlar einnehmen, auch andere Nebenwirkungen bekommen. Diese schließen die folgenden ein:

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

- Verdickung der äußeren Hautschichten
- Hautveränderungen wie Hautausschlag, warzenähnliches Wachstum, oder Rötung und Schwellung der Handflächen, Finger und Fußsohlen (siehe „Hautveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Kopfschmerzen
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- verminderter Appetit
- Schüttelfrost
- Schwächegefühl
- Kraftlosigkeit
- Fieber (siehe “Fieber (hohe Temperatur)” weiter oben im Abschnitt 4)
- Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, oder Schmerzen in den Händen und Füßen
- Husten
- ungewöhnlicher Haarausfall oder Ausdünnung der Haare

Häufige Nebenwirkungen (können bei 1 bis 10 Behandelten von 100 auftreten):

- Verstopfung
- Grippeähnliche Erkrankung
- Erniedrigte Phosphat-Werte im Blut, in Blutuntersuchungen beobachtet
- Erhöhung des Blutzuckers, in Blutuntersuchungen beobachtet
- Veränderung der Pumpfunktion des Herzens
- Hautveränderungen einschließlich rauhe schuppige Flecken auf der Haut, braune oder gelbliche Hautverdickungen, Hautanhängsel, trockene Haut, glänzende Unebenheiten, offene Wunden, Juckreiz oder Hautrötung (siehe „Hautveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bei bis 1 bis 10 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Entzündung der Augen (Uveitis, siehe „Augenveränderungen“ weiter oben im Abschnitt 4)
- Bauchspeicheldrüsenentzündung (die starke Unterleibsschmerzen verursachen kann)
- Entzündung der Fettschicht unter der Haut, die sich in Form von schmerzempfindlichen Hautknötchen äußern kann
- Allergische Reaktionen
- neue Melanome
- Nierenprobleme, Nierenversagen, in Blutuntersuchungen beobachtet
- Herzrhythmusstörungen

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## 5. Wie ist Tafinlar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Tafinlar enthält**

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

### **Wie Tafinlar aussieht und Inhalt der Packung**

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

Die Flaschen sind aus undurchsichtigem weißem Hochdruck-Polyethylen (HDPE) mit Gewindeverschlüssen aus Polypropylen.

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

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
Currabinny  
Carrigaline  
County Cork  
Irland

### **Hersteller**

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

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

**België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel: + 370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

**България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
Cz.info@gsk.com

**Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36 1 225 5300

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
Dk.info@gsk.com

**Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

**Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG  
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701  
produkt.info@gsk.com

**Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 6938100  
nlinfo@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OU  
Tel: + 372 6676 900  
estonia@gsk.com

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**Polska**

GSK Commercial Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44  
diam@gsk.com

**Portugal**

GlaxoSmithKline – Produtos  
Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
FI.PT@gsk.com

**Hrvatska**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 385 1 6051999

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.  
Tel: + 4021 3028 208



**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Tel: + 354 530 3700

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 (0)45 9218 111

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 397000

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)31 67 09 00  
info.produkt@gsk.com

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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

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