

1. IME ZDRAVILA

Tafinlar 50 mg trde kapsule

Tafinlar 75 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tafinlar 50 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje dabrafenibijev mesilat, kar ustreza 50 mg dabrafeniba.

Tafinlar 75 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje dabrafenibijev mesilat, kar ustreza 75 mg dabrafeniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Tafinlar 50 mg trde kapsule

Neprozorne temnordeče kapsule, dolge približno 18 mm, ki imajo na ovojnici kapsule natisnjeni oznaki "GS TEW" in "50 mg".

Tafinlar 75 mg trde kapsule

Neprozorne temnorožnate kapsule, dolge približno 19 mm, ki imajo na ovojnici kapsule natisnjeni oznaki "GS LHF" in "75 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Dabrafenib je v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Adjuvantno zdravljenje melanoma

Dabrafenib je v kombinaciji s trametinibom indiciran za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po totalni resekciji melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600.

Nedrobnocelični pljučni rak (NDCPR)

Dabrafenib je v kombinaciji s trametinibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo BRAF V600.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z dabrafenibom mora uvesti in nadzorovati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred uporabo dabrafeniba mora biti z validirano preiskavo potrjeno, da ima bolnik tumor z mutacijo BRAF V600.

Učinkovitost in varnost dabrafeniba nista ugotovljeni pri bolnikih z melanomom z divjim tipom BRAF in pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z divjim tipom BRAF (BRAF NDCPR). Dabrafeniba se pri bolnikih z melanomom z divjim tipom BRAF in pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z divjim tipom BRAF torej ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Odmerjanje

Priporočeni odmerek dabrafeniba, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, je 150 mg (dve 75 mg kapsuli) dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 300 mg). Priporočeni odmerek trametiniba, kadar se uporablja v kombinaciji z dabrafenibom, je 2 mg enkrat na dan.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler bolniku ne koristi več oziroma do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov (glejte preglednico 2). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba bolnike zdraviti 12 mesecev, razen če pride do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek dabrafeniba, pozabljenega odmerka ne sme vzeti, če je do naslednjega odmerka po razporedu manj kot šest ur.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek trametiniba in se zdravi z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom, naj ta odmerek trametiniba vzame samo, če je do naslednjega rednega odmerka več kot 12 ur.

Prilagoditev odmerka

Za učinkovito prilagajanje odmerkov sta na voljo dve jakosti kapsul dabrafeniba, 50 mg in 75 mg.

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev zdravljenja, znižanje odmerka ali prenehanje zdravljenja (glejte preglednici 1 in 2).

Prilagoditve odmerka ali prekinitve zdravljenja niso priporočljive v primeru neželenih učinkov ploščatoceličnega karcinoma kože ali novega primarnega melanoma (glejte poglavje 4.4).

V primeru uveitisa prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očno vnetje ni odpravljeno, nato pa dabrafenib ponovno uvesti v odmerku, ki je za eno odmero raven nižji (glejte poglavje 4.4).

Priporočena znižanja odmerka so prikazana v preglednici 1, priporočila za prilagajanje odmerka pa v preglednicah 1 in 2.

Preglednica 1 Priporočena znižanja odmerka

Raven odmerka	Odmerek dabrafeniba pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom	Odmerek trametiniba* samo pri uporabi v kombinaciji z dabrafenibom
začetni odmerek	150 mg dvakrat na dan	2 mg enkrat na dan
prvo znižanje odmerka	100 mg dvakrat na dan	1,5 mg enkrat na dan
drugo znižanje odmerka	75 mg dvakrat na dan	1 mg enkrat na dan
tretje znižanje odmerka	50 mg dvakrat na dan	1 mg enkrat na dan
Znižanje odmerka dabrafeniba pod 50 mg dvakrat na dan, bodisi pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, ni priporočeno. Znižanje odmerka trametiniba pod 1 mg enkrat na dan pri uporabi v kombinaciji z dabrafenibom ni priporočeno. *Za navodila za odmerjanje trametiniba v monoterapiji glejte poglavje Odmerjanje in način uporabe v povzetku glavnih značilnosti zdravila za trametinib.		

Preglednica 2 Shema prilagoditve odmerka glede na stopnjo katerih koli neželenih učinkov (z izjemo zvišane telesne temperature)

Stopnja (CTCAE)*	Priporočena prilagoditev odmerka dabrafeniba pri uporabi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom
1. in 2. stopnja (znosni)	Nadaljujte zdravljenje in spremljajte, kot je klinično indicirano.
2. stopnja (neznosni) ali 3. stopnja	Prekinite zdravljenje, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek zmanjšajte za eno odmerno raven.
4. stopnja	Trajno prenehajte zdravljenje ali ga prekinite, dokler niso toksični učinki 0 ali 1. stopnje; ko znova uvedete zdravljenje, odmerek zmanjšajte za eno odmerno raven.

* Izrazitost kliničnih neželenih učinkov po CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Ko so neželeni učinki učinkovito obvladani, pride v poštev ponovno zvišanje odmerka. Zvišanje je treba pri tem opraviti po enakih stopnjah, kot je bilo opravljeno znižanje. Odmerek dabrafeniba ne sme preseči 150 mg dvakrat na dan.

Zvišana telesna temperatura

Če ima bolnik telesno temperaturo $\geq 38^{\circ}\text{C}$, je treba zdravljenje prekiniti (in sicer dabrafenib, če ga bolnik uporablja v monoterapiji, oziroma dabrafenib in trametinib, če ju bolnik uporablja v kombinaciji). V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe in jih po potrebi zdraviti v skladu z lokalno prakso (glejte poglavje 4.4). Dabrafenib oziroma dabrafenib in trametinib, kadar gre za uporabo v kombinaciji, je treba ponovno uvesti, ko je bolnik najmanj 24 ur brez simptomov, in sicer bodisi (1) v enakem odmerku ali (2) v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven, če se zvišanje telesne temperature ponavlja in/ali jo spremljajo drugi hudi simptomi, ki vključujejo dehidracijo, hipotenzijo ali odpoved ledvic.

Če pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom pride do toksičnih učinkov zdravljenja, je treba sočasno znižati odmerek obeh zdravil oz. sočasno začasno prekiniti ali dokončno ukiniti obe zdravljenji. Izjeme, pri katerih je treba odmerek prilagajati samo pri enem od obeh zdravil, so navedene v nadaljevanju za primere uvečitisa, nekožnih malignomov z mutacijo RAS (zlasti v povezavi z dabrafenibom), zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF), zapore mrežnične vene, odstopa

mrežničnega pigmentnega epitelija in intersticijske bolezni pljuč (IBP)/pnevmonitisa (zlasti v povezavi s trametinibom).

Izjeme pri prilagajanju odmerka (pri katerih je treba odmerke prilagoditi samo pri enem od obeh zdravil) za izbrane neželene učinke

Uveitis

V primeru uveitisa prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očesno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očesno vnetje ni odpravljeno, nato pa dabrafenib ponovno uvesti v odmerku, ki je nižji za eno odmerni raven. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom (glejte poglavje 4.4).

Nekožni malignomi z mutacijo RAS

Pri bolnikih z nekožnim malignomom z mutacijo RAS je treba pred odločitvijo za nadaljevanje zdravljenja z dabrafenibom pretehtati koristi in tveganja takega zdravljenja. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

Znižanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Če bolnik jemlje dabrafenib v kombinaciji s trametinibom in se pri njem pojavi asimptomatsko absolutno zmanjšanje LVEF za > 10 % v primerjavi z izhodiščem, iztisni delež pa je pod spodnjo normalno mejo v ustanovi, za prilagajanje odmerka trametiniba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.2). Odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Zapora mrežnične vene (RVO) in odstop mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED)

Če se bolniku kadarkoli med zdravljenjem s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba pojavijo novonastale motnje vida, na primer poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, za prilagajanje odmerka trametiniba glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.2). Kadar gre za potrjene primere zapore mrežnične vene ali odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija, odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

Pri bolnikih, ki jemljejo dabrafenib v kombinaciji s trametinibom in pri katerih obstaja sum na IBP ali pnevmonitis, za navodila o prilagoditvi odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.2). To velja tudi za bolnike z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. V primeru intersticijske bolezni pljuč ali pnevmonitisa odmerka dabrafeniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni in morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče opredeliti (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba dabrafenib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, uporabljati previdno.

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Kliničnih podatkov za bolnike z zmerno do hudo okvaro jeter ni in morebitne potrebe po prilagoditvi odmerka ni mogoče opredeliti (glejte poglavje 5.2). Presnova v jetrih in izločanje v žolču sta glavni poti izločanja dabrafeniba in njegovih presnovkov, zato je lahko izpostavljenost zdravilu večja pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba dabrafenib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, uporabljati previdno.

Bolniki, ki niso belci

O varnosti in učinkovitosti dabrafeniba pri bolnikih, ki niso belci, je zbrano malo podatkov. Rezultati populacijske farmakokinetične analize niso pokazali statistično značilnih razlik v farmakokinetiki dabrafeniba med bolniki azijske rase in belci. Pri bolnikih azijske rase ni potrebno prilagajati odmerkov.

Starejši

Bolnikom, starejšim od 65 let, začetnega odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kapsul dabrafeniba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) še nista bili dokazani. Kliničnih podatkov ni na voljo. Študije pri mladih živalih so pokazale neželene učinke dabrafeniba, ki jih pri odraslih živalih niso opazili (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Zdravilo Tafinlar je namenjeno peroralni uporabi. Kapsule je treba zaužiti cele z vodo. Ne sme se jih zgristi ali odpreti. Zaradi kemične nestabilnosti dabrafeniba se jih ne sme zmešati s hrano ali tekočinami.

Priporočljivo je, da bolnik odmerek dabrafeniba vzame vsak dan ob približno istem času, presledek med odmerkoma pa naj bo približno 12 ur. Pri jemanju dabrafeniba in trametiniba v kombinaciji je treba vzeti dnevni odmerek trametiniba enkrat na dan vsak dan ob istem času skupaj z bodisi jutranjim ali večernim odmerkom dabrafeniba.

Dabrafenib je treba vzeti najmanj eno uro pred oziroma najmanj 2 uri po obroku.

Če bolnik po zaužitju dabrafeniba bruha, odmerka ne sme vzeti ponovno, temveč mora vzeti naslednji odmerek ob običajnem času.

Za informacije o načinu uporabe trametiniba pri jemanju v kombinaciji z dabrafenibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri dajanju dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom je treba pred začetkom zdravljenja pregledati povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib. Za dodatne informacije o posebnih opozorilih in previdnostnih ukrepih pri zdravljenju s trametinibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Testiranje na mutacijo BRAF V600

Učinkovitost in varnost dabrafeniba nista ugotovljeni pri bolnikih z melanomom z divjim tipom BRAF in pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z divjim tipom BRAF (BRAF NDCPR), zato se dabrafeniba pri bolnikih z melanomom z divjim tipom BRAF in pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom z divjim tipom BRAF ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Dabrafenib v kombinaciji s trametinibom pri bolnikih z melanomom, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem z zaviralcem BRAF

O uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF, je na voljo malo podatkov. Ti podatki pa kažejo, da je učinkovitost kombinacije pri teh bolnikih manjša (glejte poglavje 5.1). Pri tej skupini bolnikov,

ki so bili predhodno zdravljeni z zaviralcem BRAF, je zato pred zdravljenjem z navedeno kombinacijo treba razmisliti tudi o drugih možnostih zdravljenja. V kakšnem zaporedju bi morali uporabljati zdravila po tem, ko je bolezen napredovala ob zdravljenju z zaviralcem BRAF, ni ugotovljeno.

Novi malignomi

Pri uporabi dabrafeniba v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom lahko pride do razvoja novih malignomov, tako kožnih kot nekožnih.

Kožni malignomi

Ploščatocelični karcinom kože

Pri bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, so bili opisani primeri ploščatoceličnega karcinoma kože (vključno s primeri keratoakantoma) (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah faze III MEK115306 in MEK116513 je pri bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom do ploščatoceličnega karcinoma kože prišlo pri 10 % (22/211) bolnikov, ki so prejeli dabrafenib v monoterapiji, in pri 18 % (63/349) bolnikov, ki so prejeli vemurafenib v monoterapiji. V skupni varnostni populaciji bolnikov z melanomom ali napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom je do ploščatoceličnega karcinoma kože prišlo pri 2 % (19/1076) bolnikov, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom. V študiji MEK115306 je bila mediana časa do diagnoze prvega pojava ploščatoceličnega karcinoma kože v skupini s kombiniranim zdravljenjem 223 dni (od 56 do 510 dni), v skupini z dabrafenibom v monoterapiji pa 60 dni (od 9 do 653 dni). V študiji faze III BR11532 (COMBI-AD) adjuvantnega zdravljenja melanoma je ob času primarne analize prišlo do ploščatoceličnega karcinoma kože pri 1 % bolnikov (6/435), ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, in pri 1 % bolnikov (5/432), ki so prejeli placebo. Med dolgoročnim (do 10 let) spremljanjem brez zdravljenja so o ploščatoceličnem karcinomu kože poročali pri 2 dodatnih bolnikih v vsaki od zdravljenih skupin. Skupno je bila mediana časa do prvega pojava ploščatoceličnega karcinoma kože v skupini, ki je prejela kombinirano adjuvantno zdravljenje, približno 21 tednov in v skupini, ki je prejela placebo, 34 tednov.

Pred uvedbo zdravljenja z dabrafenibom je priporočljivo opraviti pregled kože ter pregled ponavljati vsak mesec med zdravljenjem in še do šest mesecev po zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma kože. Spremljanje bolnika se mora nadaljevati še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja.

Primere ploščatoceličnega karcinoma kože je treba zdraviti z dermatološko ekscizijo, zdravljenje z dabrafenibom oziroma z obema zdraviloma pri zdravljenju s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba pa je treba nadaljevati brez prilagoditve odmerka. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavi kakšna nova sprememba.

Nov primarni melanom

V kliničnih preskušanjih so bili pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib, opisani novi primarni melanomi. V kliničnih preskušanjih inoperabilnega ali metastatskega melanoma so te primere odkrili v prvih 5 mesecih zdravljenja z dabrafenibom v monoterapiji. V primeru novega primarnega melanoma je bolnika mogoče zdraviti z ekscizijo, spremembe v zdravljenju niso potrebne. Spremljanje kožnih sprememb je treba izvajati, kot je opisano za ploščatocelični karcinom kože.

Nekožni malignomi

V celicah z divjim tipom BRAF in mutacijo RAS, izpostavljenih zaviralcem BRAF, so poskusi *in vitro* pokazali paradokсно aktivacijo z mitogenom aktivirane protein-kinaze (MAP-kinaza) signalizacije. To lahko poveča tveganje za nekožne malignome med izpostavljenostjo dabrafenibu (glejte poglavje 4.8), kadar so prisotne mutacije RAS. V kliničnih študijah so bili opisani malignomi povezani z RAS, in sicer tako z drugim zaviralcem BRAF (kronična mielomonocitna levkemija in nekožni ploščatocelični karcinom glave in vratu), kot z dabrafenibom v monoterapiji (adenokarcinom pankreasa, adenokarcinom žolčnih vodov) in dabrafenibom v kombinaciji z zaviralcem MEK, trametinibom (kolorektalni rak, rak pankreasa).

Bolnikom je treba pred uvedbo zdravljenja pregledati glavo in vrat (pregled mora obsegati najmanj ogled ustne sluznice in palpacijo bezgavk) in opraviti morajo računalniško tomografsko slikanje (CT) prsnega koša/trebuha. Med zdravljenjem je treba bolnike spremljati, kot je klinično primerno; to lahko vključuje pregled glave in vratu na 3 mesece in CT-slikanje prsnega koša/trebuha vsakih 6 mesecev. Pred zdravljenjem in na koncu zdravljenja (ter kadar koli je klinično indicirano) sta priporočljiva analni pregled in ginekološki pregled. Opraviti je treba pregled celotne krvne slike in biokemične preiskave krvi, kot je klinično indicirano.

Pred uvedbo dabrafeniba bolnikom s predhodno ali trenutno prisotnim malignomom, ki je povezan z mutacijo RAS, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja takega zdravljenja. Odmerka trametiniba ni treba prilagajati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

Spremljanje nekožnih sekundarnih/ponovnih malignomov se mora nadaljevati še do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja. Nenormalne izsledke je treba obravnavati v skladu s klinično prakso.

Krvavitev

Pri bolnikih, ki so jemali dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je prihajalo do krvavitev, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli (glejte poglavje 4.8). Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.4).

Okvara vida

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, opisovali oftalmološke reakcije, vključno z uveitisom, iridociklitisom in iritisom. Bolnike je treba med zdravljenjem redno spremljati glede znakov in simptomov s strani vida (npr. sprememb vida, fotofobije in bolečin v očesu).

Prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očesno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očesno vnetje ni odpravljeno, nato pa dabrafenib ponovno uvesti v odmerku, ki je za eno odmerko raven nižji. Pri diagnozi uveitisa odmerka trametiniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji z dabrafenibom.

Pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o primerih biokularnega panuveitisa ali biokularnega iridociklitis, ki spominjajo na Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom. Prekinite zdravljenje z dabrafenibom dokler očesno vnetje ni odpravljeno in razmislite o posvetu z oftalmologom. Mogoče bo potrebno zdravljenje s sistemskimi kortikosteroidi.

Pri zdravljenju z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom lahko pride do odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) ali zapore mrežnične vene (RVO). Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.4). Pri diagnozi RVO ali RPED odmerka dabrafeniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah z dabrafenibom, ki so ga uporabljali bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, so poročali o zvišanju telesne temperature (glejte poglavje 4.8). V kliničnih študijah z dabrafenibom v monoterapiji, so pri 1 % bolnikov ugotovili resne neinfekcijske febrilne pojave (opredeljene kot zvišana telesna temperatura s hudo mrzlico, dehidracijo, hipotenzijo in/ali akutno ledvično insuficienco predledvičnega izvora pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ob izhodišču) (glejte poglavje 4.8). Ti resni neinfekcijski febrilni pojavi so se praviloma začeli v prvem mesecu zdravljenja z dabrafenibom v monoterapiji. Bolniki z resnimi neinfekcijskimi febrilnimi pojavi so se dobro odzvali na prekinitev uporabe in/ali znižanje odmerka ter podporno oskrbo.

Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature večji. V študiji MEK115306 pri bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom so v skupini bolnikov, ki je prejela kombinirano zdravljenje, o zvišanju telesne temperature poročali pri 57 % (119/209) bolnikov, pri 7 % bolnikov je šlo za 3. stopnjo izraženosti, v primerjavi s skupino bolnikov, ki je prejela dabrafenib v monoterapiji, pri kateri so o zvišanju telesne temperature poročali pri 33 % (69/211) bolnikov, pri čemer so o 3. stopnji izraženosti poročali pri 2 % bolnikov. V študiji faze II BRF113928 pri bolnikih z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom sta bili pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature nekoliko večji pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom (48 %, pri 3 % s 3. stopnjo izraženosti) v primerjavi z uporabo dabrafeniba v monoterapiji (39 %, pri 2 % s 3. stopnjo izraženosti). V študiji faze III BRF115532 adjuvantnega zdravljenja melanoma sta bili pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature večji pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom (67 %, pri 6 % s 3. oz. 4. stopnjo izraženosti) v primerjavi z uporabo placeba (15 %, pri < 1 % s 3. stopnjo izraženosti).

Pri bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom in pri katerih je prišlo do zvišane telesne temperature, je v približno polovici primerov do prvega pojava zvišanja telesne temperature prišlo v prvem mesecu zdravljenja, pri približno eni tretjini bolnikov pa je prišlo do 3 ali več tovrstnih dogodkov.

Zdravljenje je treba prekiniti (in sicer dabrafenib, če ga bolnik uporablja v monoterapiji, oziroma dabrafenib in trametinib, če ju bolnik uporablja v kombinaciji), če ima bolnik telesno temperaturo $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (glejte poglavje 5.1). V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. V primerih, ko antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe. Ko se telesna temperatura normalizira, se lahko zdravljenje ponovno uvede. Če zvišano telesno temperaturo spremljajo drugi hudi znaki ali simptomi, se lahko, ko se telesna temperatura normalizira, zdravljenje ponovno uvede v odmerku, ki je nižji za eno odmernostno raven in kot je klinično primerno (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Poročali so, da dabrafenib v kombinaciji s trametinibom zmanjša LVEF (glejte poglavje 4.8). Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.4). Odmerka dabrafeniba ni treba spreminjati, če ga bolnik jemlje v kombinaciji s trametinibom.

Odpoved ledvic

Odpoved ledvic so ugotovili pri < 1 % bolnikov, ki so prejeli samo dabrafenib, in pri ≤ 1 % bolnikov, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom. Opaženi primeri so bili na splošno povezani z zvišano telesno temperaturo in dehidracijo ter so se dobro odzvali na prekinitev odmerjanja in splošne podporne ukrepe. Poročali so o granulomatoznem nefritisu (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba med zdravljenjem rutinsko določati vrednost kreatinina v serumu. Če se vrednost kreatinina zviša, je morda treba začasno prekiniti uporabo dabrafeniba, če je to klinično primerno. Uporabe dabrafeniba niso preučili pri bolnikih z insuficienco ledvic (opredeljeno z vrednostjo kreatinina, ki presega 1,5-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti), zato ga je treba v takšnih okoliščinah uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Jetni dogodki

V kliničnih preskušanjih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so poročali o neželenih učinkih na jetrih (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, ki prejema dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja s trametinibom priporočljivo na štiri tedne spremljati delovanje jeter. Spremljanje delovanja jeter se lahko nadaljuje, kot je klinično indicirano. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Hipertenzija

V povezavi z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so bila opisana zvišanja krvnega tlaka tako pri bolnikih, ki so že prej imeli hipertenzijo, kot pri tistih, ki je prej niso imeli (glejte poglavje 4.8). Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Intersticijska bolezen pljuč (IBP)/pnevmonitis

V kliničnih študijah z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so poročali o primerih pnevmonitisa in IBP. Za več informacij glejte poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za trametinib. Če bolnik uporablja dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je mogoče zdravljenje z dabrafenibom nadaljevati z nespremenjenim odmerkom.

Izpuščaj

V kliničnih študijah so pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom izpuščaj opažali pri približno 24 % bolnikov (glejte poglavje 4.8). Večina teh primerov je bila 1. ali 2. stopnje in niso zahtevali prekinitve uporabe ali znižanja odmerka. Za več informacij glejte poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Rabdomioliza

Pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o rabdomiolizi (glejte poglavje 4.8). Za več informacij glejte poglavje 4.4 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Pankreatitis

Pankreatitis je bil opisan pri < 1 % bolnikov, zdravljenih z dabrafenibom bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom v kliničnih študijah z inoperabilnim ali metastatskim melanomom in pri približno 4 % bolnikov, ki so bili zdravljeni z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom v klinični študiji z nedrobnoceličnim pljučnim rakom. En primer se je pojavil prvi dan uporabe dabrafeniba pri bolniku z metastatskim melanomom in se je ponovil po ponovni uvedbi zdravljenja z znižanim odmerkom. V preskušanju adjuvantnega zdravljenja melanoma so o pankreatitisu poročali pri < 1% bolnikov (1/435), ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom in pri nobenem bolniku, ki je prejel placebo. Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku uporabe dabrafeniba po pankreatitisu je treba bolnike skrbno spremljati.

Globoka venska tromboza/pljučna embolija

Pri bolnikih, ki jemljejo dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, lahko pride do pljučne embolije ali globoke venske tromboze. Če se pri bolniku pojavijo znaki pljučne embolije ali globoke venske tromboze, kot so zadihanost, bolečine v prsnem košu ali zatekanje rok ali nog, mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Če gre za življenjsko nevarno pljučno embolijo, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom.

Hude kožne neželene reakcije

Pri bolnikih so v času zdravljenja s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba poročali o pojavljanju primerov hudih kožnih neželenih reakcij (SCARs - severe cutaneous adverse reactions), med drugim o Stevens-Johnsonovem sindromu in reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni oziroma smrtni. Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno neželjeno reakcijo, mora bolnik prekiniti zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom.

Bolezni prebavil

Pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so poročali o kolitisu in perforaciji prebavil, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo (glejte poglavje 4.8). Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.4).

Sarkoidoza

Pri bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom, so poročali o primerih sarkoidoze, ki je večinoma zajemala kožo, pljuča, oči in bezgavke. V večini primerov se je zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom nadaljevalo. Ob diagnozi sarkoidoze je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju. Pomembno je, da se sarkoidoza ne interpretira kot napredovanje bolezni.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom, opazili hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom je potrebna previdnost. Če je hemofagocitna limfohistiocitoza potrjena, je treba zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom prekiniti in uvesti zdravljenje HLH.

Sindrom tumorske lize

Z uporabo dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom je bil povezan pojav sindroma tumorske lize, ki je lahko smrten (glejte poglavje 4.8). Dejavniki tveganja za sindrom tumorske lize vključujejo veliko tumorsko breme, obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kisel urin. Bolnike z dejavniki tveganja za sindrom tumorske lize je treba skrbno spremljati in razmisliti o profilaktični hidraciji. Sindrom tumorske lize je treba zdraviti takoj, kot je klinično indicirano.

Vpliv drugih zdravil na dabrafenib

Dabrafenib je substrat CYP2C8 in CYP3A4. Če je mogoče, se je treba izogniti uporabi močnih induktorjev teh encimov, ker lahko zmanjšajo učinkovitost dabrafeniba (glejte poglavje 4.5).

Vpliv dabrafeniba na druga zdravila

Dabrafenib inducira presnovne encime. To lahko povzroči izgubo učinkovitosti številnih pogosto uporabljenih zdravil (glejte primere v poglavju 4.5). Ob uvedbi zdravljenja z dabrafenibom je zato nujno opraviti pregled uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi dabrafeniba in zdravil, ki so občutljivi substrati določenih presnovnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5), se je treba na splošno izogniti, če ni možnosti za spremljanje učinkovitosti in prilagoditev odmerka.

Sočasna uporaba dabrafeniba in varfarina zmanjša izpostavljenost varfarinu. Potrebna je previdnost. Med sočasno uporabo dabrafeniba in varfarina ter v primeru prekinitve dabrafeniba (glejte poglavje 4.5) je priporočljivo dodatno spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (INR - International Normalised Ratio).

Sočasna uporaba dabrafeniba in digoksina lahko zmanjša izpostavljenost digoksinu. Potrebna je previdnost. Med sočasno uporabo digoksina (ki je substrat prenašalca) in dabrafeniba ter v primeru prekinitve dabrafeniba je priporočljivo dodatno spremljanje koncentracije digoksina (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na dabrafenib

Dabrafenib je substrat presnovnih encimov CYP2C8 in CYP3A4, aktivna presnovka hidroksidabrafenib in dezmetildabrafenib pa sta substrata CYP3A4. Zato je verjetno, da zdravila, ki

močno zavirajo ali inducirajo CYP2C8 ali CYP3A4, povečajo oziroma zmanjšajo koncentracijo dabrafeniba. Če je mogoče, je treba med uporabo dabrafeniba uporabiti druga zdravila. V primeru sočasne uporabe dabrafeniba z močnimi zaviralci (npr. ketokonazolom, gemfibrozilom, nefazodonom, klaritromicinom, ritonavirjem, sakvinavirjem, telitromicinom, itraconazolom, vorikonazolom, posakonazolom, atazanavirjem) je pri uporabi dabrafeniba potrebna previdnost. Sočasni uporabi dabrafeniba z močnimi induktorji (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*)) CYP2C8 ali CYP3A4 se je treba izogniti.

Uporaba ketokonazola (zaviralec CYP3A4) v odmerku 400 mg enkrat dnevno skupaj z dabrafenibom v odmerku 75 mg dvakrat dnevno je povzročila 71 % povečanje AUC dabrafeniba in 33 % povečanje C_{max} dabrafeniba v primerjavi z uporabo samega dabrafeniba v odmerku 75 mg dvakrat dnevno. Pri sočasni uporabi se je povečala AUC hidroksidabrafeniba za 82 % in AUC dezmetildabrafeniba za 68 %. AUC karboksidabrafeniba se je zmanjšala za 16 %.

Uporaba gemfibrozila (zaviralec CYP2C8) v odmerku 600 mg dvakrat dnevno skupaj z dabrafenibom v odmerku 75 mg dvakrat dnevno je povzročila 47 % povečanje AUC dabrafeniba, vendar ni povzročila spremembe C_{max} dabrafeniba v primerjavi z uporabo samega dabrafeniba v odmerku 75 mg dvakrat dnevno. Gemfibrozil ni imel klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost metabolitom dabrafeniba (≤ 13 %).

Uporaba rifampicina (induktorja CYP3A4/CYP2C8) v odmerku 600 mg enkrat dnevno z dabrafenibom v odmerku 150 mg dvakrat dnevno je povzročila zmanjšanje C_{max} (27 %) in AUC (34 %) dabrafeniba pri ponavljajočih odmerkih. Pomembnejših sprememb AUC hidroksidabrafeniba niso opazili. Povečal pa se je AUC karboksidabrafeniba in sicer za 73 % in zmanjšal AUC dezmetildabrafeniba za 30 %.

Sočasna uporaba ponavljajočih odmerkov dabrafeniba 150 mg dvakrat dnevno in učinkovine rabeprazol, ki zvišuje pH, v odmerku 40 mg enkrat dnevno, je povzročila 3 % povečanje AUC in 12 % zmanjšanje C_{max} dabrafeniba. Te spremembe AUC in C_{max} dabrafeniba ne veljajo za klinično pomembne. Ne pričakuje se, da bi zdravila, ki spreminjajo pH zgornjega gastrointestinalnega trakta (npr. zaviralci protonске črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H_2 , antacidi), zmanjšala biološko uporabnost dabrafeniba.

Vpliv dabrafeniba na druga zdravila

Dabrafenib je induktor encimov in poveča sintezo encimov, ki presnavljajo zdravila, med njimi CYP3A4, CYP2C in CYP2B6, in lahko poveča sintezo prenašalcev. Posledica je manjša plazemska koncentracija zdravil, ki se presnavljajo s temi encimi; prizadeta so lahko tudi nekatera zdravila, ki se vežejo na prenašalce. Znižanje plazemske koncentracije lahko povzroči izgubo ali zmanjšanje kliničnega učinka teh zdravil. Obstaja tudi tveganje za večje nastajanje aktivnih presnovkov teh zdravil. Med encimi, ki so lahko inducirani, so CYP3A v jetrih in črevesu, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT-ji (encimi, ki konjugirajo glukuronide). Induciran je lahko tudi transportni protein P-gp, pa tudi drugi prenašalci, npr. MRP-2. Glede na opažanja v klinični študiji z rosuvastatinom indukcija OATP1B1/1B3 in BCRP ni verjetna.

In vitro je dabrafenib povzročil od odmerka odvisen porast CYP2B6 in CYP3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil se je med uporabo ponavljajočih se odmerkov dabrafeniba C_{max} peroralnega midazolama (substrata CYP3A4) zmanjšala za 47 % in AUC za 65 %.

Uporaba dabrafeniba v odmerku 150 mg dvakrat dnevno skupaj z varfarinom je povzročila zmanjšanje AUC S-varfarina za 37 % in R-varfarina za 33 % v primerjavi z uporabo samega varfarina. C_{max} S-varfarina se je povečala za 18 % in R-varfarina za 19 %.

Pričakovati je mogoče medsebojna delovanja s številnimi zdravili, ki se izločajo s presnavljanjem ali aktivnim transportom. Če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če odmerka ni mogoče zlahka prilagoditi glede na spremljanje učinkovitosti ali koncentracije v plazmi, se je tem

zdravilom treba izogniti ali jih je treba uporabljati previdno. Tveganje za okvaro jeter po uporabi paracetamola je domnevno večje pri bolnikih, ki sočasno prejemajo induktorje encimov.

Pričakovati je, da to zadeva številna zdravila, a velikost medsebojnega delovanja se razlikuje. To lahko velja za, vendar ni omejeno na, spodaj našteje skupine zdravil:

- analgetiki (npr. fentanil, metadon)
- antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- zdravila proti raku (npr. kabazitaksel)
- antikoagulansi (npr. acenokumarol, varfarin, glejte poglavje 4.4)
- antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, valprojska kislina)
- antipsihotiki (npr. haloperidol)
- zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- srčni glikozidi (npr. digoksin, glejte poglavje 4.4)
- kortikosteroidi (npr. deksametazon, metilprednizolon)
- protivirusna zdravila proti HIV (npr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- hormonski kontraceptivi (glejte poglavje 4.6)
- hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- statini, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)

Pojav indukcije je verjeten po 3 dneh ponavljajočega se odmerjanja dabrafeniba. Po prenehanju uporabe dabrafeniba indukcija mine postopoma. Koncentracije občutljivih CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, UDP glukuronozil-transferaze (UGT) in substratov prenašalcev (npr. P-gp ali MRP-2) se lahko povečajo in bolnike je treba spremljati glede toksičnih učinkov; potrebna je lahko prilagoditev odmerkov teh zdravil.

In vitro je dabrafenib na mehanizmu temelječ zaviralec CYP3A4. Zato se lahko v prvih nekaj dneh zdravljenja pojavi prehodno zavrtje CYP3A4.

Vplivi dabrafeniba na transportne sisteme snovi

Dabrafenib *in vitro* zavira humani polipeptidni prenašalec organskih anionov (OATP – *organic anion transporting polypeptide*) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 in BCRP. Pri sočasni uporabi enkratnega odmerka rosuvastatina (substrata OATP1B1, OATP1B3 in BCRP) s ponavljajočimi odmerki dabrafeniba 150 mg dvakrat dnevno pri 16 bolnikih, se je C_{max} rosuvastatina povečala za 2,6-krat, medtem ko se je AUC spremenila le minimalno (7% povečanje). Povečanje vrednosti C_{max} rosuvastatina verjetno ni klinično pomembno.

Kombinacija s trametinibom

Sočasno odmerjanje večkratnih odmerkov trametiniba 2 mg enkrat na dan in dabrafeniba 150 mg dvakrat na dan ni povzročilo klinično pomembnih sprememb C_{max} ali AUC trametiniba ali dabrafeniba, je pa prišlo do zvišanja C_{max} dabrafeniba za 16 % in do povečanja AUC dabrafeniba za 23 %. Po podatkih populacijske farmakokinetične analize so ocenili, da pri odmerjanju trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom, ki je induktor CYP3A4, pride do majhnega zmanjšanja biološke uporabnosti trametiniba, ki se ujema z zmanjšanjem njegove AUC za 12 %.

Za interakcije z zdravili pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom glejte poglavji 4.4 in 4.5 v povzetku glavnih značilnosti zdravila za dabrafenib oziroma trametinib.

Vpliv hrane na dabrafenib

Bolniki morajo dabrafenib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, vzeti vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po obroku, ker hrana vpliva na absorpcijo dabrafeniba (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 2 tedna po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom in še 16 tednov po zadnjem odmerku trametiniba, če ga uporabljajo v kombinaciji z dabrafenibom. Dabrafenib lahko zmanjša učinkovitost peroralnih oziroma katerihkoli sistemskih hormonskih kontraceptivov zato je treba uporabiti drug učinkovit način kontracepcije (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Podatkov o uporabi dabrafeniba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja in embriofetalno razvojno toksičnost, vključno s teratogenimi učinki (glejte poglavje 5.3). Dabrafenib se ne sme dajati nosečnicam, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod. Če bolnica med zdravljenjem z dabrafenibom zanosi, jo je treba seznaniti z možnimi nevarnostmi za plod. Pri uporabi v kombinaciji s trametinibom glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib (glejte poglavje 4.6).

Dojenje

Ni znano, ali se dabrafenib pri človeku izloča v materinem mleku. Ker se v materinem mleku pri človeku izločajo številna zdravila, tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z dabrafenibom, upošteva se koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Podatkov glede zdravljenja z dabrafenibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, pri človeku ni. Dabrafenib lahko prizadene plodnost moških in žensk, pri živalih so namreč ugotovili neželene učinke na reproduktivne organe samcev in samic (glejte poglavje 5.3). Moške bolnike, ki jemljejo dabrafenib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, je treba seznaniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne. Prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti trametiniba (glejte poglavje 4.6) pri uporabi v kombinaciji s trametinibom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Dabrafenib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za izvajanje opravil, ki zahtevajo presojo in motorične ali kognitivne sposobnosti, je treba upoštevati njegovo klinično stanje in profil neželenih učinkov dabrafeniba. Bolnika je treba seznaniti z možnostjo za utrujenost in težave z očmi, ki lahko vplivajo na takšne dejavnosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnost uporabe dabrafeniba v monoterapiji temelji na podatkih skupine bolnikov za vrednotenje varnosti zdravila iz petih kliničnih študij, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 in BRF112680, ki so zajemale 578 bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600, ki so prejemale dabrafenib 150 mg dvakrat na dan. Najpogostejši neželeni učinki (s pogostnostjo $\geq 15\%$), opisani z dabrafenibom, so bili hiperkeratoza, glavobol, povišana telesna temperatura, artralgijska, utrujenost, navzea, papilom, alopecija, izpuščaj in bruhanje.

Varnost uporabe dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom so ocenjevali v skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri 1076 bolnikih z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600, z melanomom stadija III z mutacijo BRAF V600 po totalni resekciji (adjuvantno zdravljenje) ali z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo BRAF V600, ki so prejeli dabrafenib 150 mg dvakrat na dan in trametinib 2 mg enkrat na dan. Od teh bolnikov jih je bilo 559 zdravljenih s kombinacijo zaradi melanoma z mutacijo BRAF V600 v dveh randomiziranih kliničnih študijah faze III z oznakama MEK115306 (COMBI-d) in MEK116513 (COMBI-v), 435 je bilo zdravljenih s kombinacijo v okviru adjuvantnega zdravljenja zaradi melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600 po totalni resekciji v randomizirani študiji faze III z oznako BR115532 (COMBI-AD), 82 bolnikov pa je bilo zdravljenih s kombinacijo zaradi nedrobnoceličnega pljučnega raka z mutacijo BRAF V600 v nerandomizirani študiji faze II z več kohortami z oznako BR113928 (glejte poglavje 5.1).

Najpogostejši neželeni učinki (s pogostnostjo $\geq 20\%$) zdravljenja z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so bili: zvišana telesna temperatura, utrujenost, navzea, mrzlica, glavobol, diareja, bruhanje, artralgija in izpuščaj.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z dabrafenibom, ki so se pokazali v kliničnih študijah in pri spremljanju v obdobju trženja, so prikazani v preglednicah v nadaljevanju, in sicer za monoterapijo z dabrafenibom (preglednica 3) in za dabrafenib v kombinaciji s trametinibom (preglednica 4). Neželeni učinki so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji in so razvrščeni po pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Neželeni učinki pri monoterapiji z dabrafenibom

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinek
Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)	Zelo pogosti	papilom
	Pogosti	ploščatocelični karcinom kože
		seboroična keratoza
		akrohordon (kožni izrastki)
		bazalnocelični karcinom
	Občasni	nov primarni melanom
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	hipofosfatemija
		hiperglikemija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
	Pogosti	periferna nevropatija (vključno s senzorično in motorično nevropatijo)
Očesne bolezni	Občasni	uveitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	kašelj
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea
		bruhanje
		driska
	Pogosti	zaprtost
	Občasni	pankreatitis

Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	hiperkeratoza
		alopecija
		izpuščaj
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
	Pogosti	suha koža
		srbenje
		aktinična keratoza
		kožne lezije
		eritem
		fotosenzitivnost
	Občasni	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza
		panikulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija
		mialgija
		bolečine v okončini
Bolezni sečil	Občasni	odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic
		nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	pireksija
		utrujenost
		mrzlica
		astenija
	Pogosti	gripi podobna bolezen

Preglednica 4 Neželeni učinki pri zdravljenju z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom

Organski sistem	Pogostnost (vse stopnje)	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo pogosti	nazofaringitis
	Pogosti	okužba sečil
		celulitis
		folikulitis
		paronihija
		pustulozen izpuščaj
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	ploščatocelični karcinom kože ^a
		papilom ^b
		seboroična keratoza
	Občasni	nov primarni melanom ^c akrohordon (pecljati fibrom)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	nevtropenija
		anemija
		trombocitopenija
		levkopenija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	preobčutljivost ^d
		sarkoidoza
	Redki	hemofagocitna limfohistiocitoza

Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
	Pogosti	dehidracija
		hiponatriemija
		hipofosfatemija
		hiperglikemija
	Neznana pogostnost	sindrom tumorske lize
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	glavobol
		omotica
	Pogosti	periferna nevropatija (vključno s senzorično in motorično nevropatijo)
Očesne bolezni	Pogosti	zamegljen vid
		okvara vida
		uveitis ^e
	Občasni	horioretinopatija
		odstop mrežnice
periorbitalni edem		
Srčne bolezni	Pogosti	zmanjšanje iztisnega deleža
		atrioventrikularni blok ^f
	Občasni	bradikardija
	Neznana pogostnost	miokarditis
Žilne bolezni	Zelo pogosti	hipertenzija
		krvavitev ^g
	Pogosti	hipotenzija
		limfedem
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo pogosti	kašelj
	Pogosti	dispneja
	Občasni	pnevmonitis
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	bolečine v trebuhu ^h
		zaprtost
		diareja
		navzea
		bruhanje
	Pogosti	suha usta
		stomatitis
	Občasni	pankreatitis
		kolitis
Redki	perforacija prebavil	

Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	suha koža
		srbenje
		izpuščaj
		eritem ⁱ
	Pogosti	akneiformni dermatitis
		aktinična keratoza
		nočno znojenje
		hiperkeratoza
		alopecija
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
		kožne spremembe
		čezmerno znojenje
		panikulitis
		fisure na koži
		fotosenzitivnost
	Občasni	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza
	Neznana pogostnost	Stevens-Johnsonov sindrom
		reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom)
		generaliziran eksfoliativni dermatitis
		kožne reakcije, povezane s tetoviranjem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	artralgija
		mialgija
		bolečine v okončini
		mišični krči ^j
Bolezni sečil	Občasni	odpoved ledvic
		nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo pogosti	utrujenost
		mrzlica
		astenija
		periferni edemi
		zvišana telesna temperatura
		gripi podobna bolezen
	Pogosti	vnetje sluznice
		edem obraza

Preiskave	Zelo pogosti	zvišana vrednost alanin aminotransferaze
		zvišana vrednost aspartat aminotransferaze
	Pogosti	zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi
		zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze
		zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi
Varnostni profil MEK116513 je na splošno podoben varnostnemu profilu MEK115306 z naslednjimi izjemami: 1) Naslednji neželeni učinki imajo višjo kategorijo pogostnosti v primerjavi z MEK115306: mišični krči (zelo pogosti); odpoved ledvic in limfedem (pogosti); akutna odpoved ledvic (občasni); 2) Naslednji neželeni učinki so se pojavili pri MEK116513, ne pa tudi pri MEK115306: srčno popuščanje, disfunkcija levega prekata, intersticijska bolezen pljuč (občasni); 3) Naslednji neželeni učinek se je pojavil pri MEK116513 in BRF115532, ne pa tudi pri MEK115306 in BRF113928: rabdomioliza (občasni). ^a ploščatocelični karcinom kože: ploščatocelični karcinom, ploščatocelični karcinom kože, ploščatocelični karcinom <i>in situ</i> (Bowenova bolezen) in keratoakantom ^b papilom, kožni papilom ^c maligni melanom, metastatski maligni melanom in površinsko rastoči melanom v stadiju III ^d vključuje preobčutljivost na zdravila ^e vključuje primere biokularnega panuveitisa ali biokularnega iridociklitis, ki spominjajo na Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom ^f atrioventrikularni blok, atrioventrikularni blok prve stopnje, atrioventrikularni blok druge stopnje, popolni atrioventrikularni blok ^g krvavitev iz različnih organov, vključno z intrakranialno krvavitvijo in krvavitvijo, ki se konča s smrtjo ^h bolečine v zgornjem delu trebuha in bolečine v spodnjem delu trebuha ⁱ eritem, generaliziran eritem ^j mišični krči. mišičnoskeletna okorelost		

Opis izbranih neželenih učinkov

Ploščatocelični karcinom kože

Pri uporabi dabrafeniba v monoterapiji v študiji MEK115306 so se ploščatocelični karcinomi kože (vključno s spremembami, prepoznanimi kot keratoakantom ali mešani keratoakantomski podtip) pojavili pri 10 % bolnikov, pri čemer se je približno 70 % dogodkov pojavilo v prvih 12 tednih zdravljenja, mediana časa nastanka je bila 8 tednov. V skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, so se ploščatocelični karcinomi kože razvili v 2 %, tovrstni dogodki pa so se pojavili kasneje kot pri uporabi dabrafeniba v monoterapiji z mediano časa do nastanka 18-31 tednov. Vsi bolniki, ki so prejeli dabrafenib v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom in ki se jim je pojavil ploščatocelični karcinom kože, so nadaljevali zdravljenje brez prilagoditve odmerka.

Nov primarni melanom

V kliničnih preskušanjih pri melanomu z uporabo dabrafeniba v monoterapiji in v kombinaciji s trametinibom so bili opisani novi primarni melanomi. Zdravili so jih z ekscizijo in niso zahtevali prilagoditve zdravljenja (glejte poglavje 4.4). V študiji faze II pri bolnikih z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (BRF113928) niso poročali o nobenem primeru novega primarnega melanoma.

Nekožni malignomi

Aktiviranje MAP-kinaznega signaliziranja v celicah z divjim tipom BRAF, izpostavljenih zaviralcem BRAF, lahko poveča tveganje za nekožne malignome, vključno s tistimi, ki imajo mutacije RAS (glejte poglavje 4.4). O nekožnih malignomih so poročali pri 1 % (6/586) bolnikov v skupini za vrednotenje varnosti zdravila, ki je prejela dabrafenib v monoterapiji, in pri manj kot 1 % (8/1076) bolnikov v skupini za vrednotenje varnosti zdravila, ki je prejela dabrafenib v kombinaciji s trametinibom. V študiji faze III BRF115532 (COMBI-AD) adjuvantnega zdravljenja melanoma so se nekožni malignomi pojavili pri 1 % (5/435) bolnikov, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, v primerjavi z manj kot 1 % (3/432) bolnikov, ki so prejeli placebo. Med dolgoročnim (do 10 let) spremljanjem brez zdravljenja so o nekožnih malignomih poročali pri 9 dodatnih bolnikih v skupini s kombiniranim zdravljenjem in pri 4 bolnikih v skupini s placebom. Med uporabo dabrafeniba tako v monoterapiji kot v kombinaciji s trametinibom so opazili primere malignomov pod vplivom RAS. Bolnike je treba spremljati, kot je klinično primerno.

Krvavitev

Pri bolnikih, ki so jemali dabrafenib v kombinaciji s trametinibom, je prihajalo do krvavitev, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF)/disfunkcija levega prekata

Zmanjšanje LVEF je bilo opisano pri 6 % (65/1076) bolnikov v skupini za vrednotenje varnosti zdravila, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom. Večina primerov je bila asimptomatskih in reverzibilnih. Bolniki, ki so imeli LVEF manjši od institucionalne spodnje meje normalne vrednosti, niso bili vključeni v klinična preskušanja dabrafeniba. Dabrafenib v kombinaciji s trametinibom je treba uporabljati previdno pri bolnikih z motnjami, ki bi lahko poslabšale delovanje levega prekata. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Zvišana telesna temperatura

V kliničnih študijah z dabrafenibom, ki so ga uporabljali bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, so poročali o zvišanju telesne temperature. Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost zvišane telesne temperature večji (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki so prejeli dabrafenib v kombinaciji s trametinibom in pri katerih je prišlo do zvišane telesne temperature, je v približno polovici primerov do prvega pojava zvišanja telesne temperature prišlo v prvem mesecu zdravljenja, pri približno eni tretjini bolnikov pa je prišlo do 3 ali več tovrstnih dogodkov. V skupini za vrednotenje varnosti zdravila so pri 1 % bolnikov, ki so prejeli dabrafenib v monoterapiji, ugotovili resne neinfekcijske febrilne pojave, opredeljene kot zvišana telesna temperatura s hudo mrzlico, dehidracijo, hipotenzijo in/ali akutno ledvično insuficienco predledvičnega izvora pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ob izhodišču. Ti resni neinfekcijski febrilni pojavi so se praviloma začeli v prvem mesecu zdravljenja. Bolniki z resnimi neinfekcijskimi febrilnimi pojavi so se dobro odzvali na prekinitev uporabe in/ali znižanje odmerka ter podporno oskrbo (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Jetrni dogodki

V kliničnih preskušanjih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so poročali o jetrnih neželenih dogodkih. Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za trametinib.

Hipertenzija

V povezavi z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom so bila opisana zvišanja krvnega tlaka tako pri bolnikih, ki so že prej imeli hipertenzijo, kot pri tistih, ki je prej niso imeli. Krvni tlak je treba izmeriti izhodiščno in ga spremljati med zdravljenjem; hipertenzijo je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem, kot je ustrezno.

Artralgija

O artralgiji so zelo pogosto poročali v skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri uporabi dabrafeniba v monoterapiji (25 %) oziroma pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom (25 %), a izrazitost je bila v glavnem 1. in 2. stopnje; izrazitost 3. stopnje se je pojavila občasno (< 1 %), 4. stopnje pa niso zabeležili.

Hipofosfatemija

Hipofosfatemija je bila zabeležena pogosto v skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri uporabi dabrafeniba v monoterapiji (7 %) in pri uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom (4 %). Omeniti je treba, da je do 3. stopnje izraženosti prišlo v približno polovici primerov pri uporabi dabrafeniba v monoterapiji (4 %) in pri 1 % bolnikov, ki so uporabljali dabrafenib v kombinaciji s trametinibom.

Pankreatitis

Med zdravljenjem z dabrafenibom, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s trametinibom, je bil opisan pankreatitis. Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku uporabe dabrafeniba po pankreatitisu je treba bolnike skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Odpoved ledvic

Ledvična odpoved zaradi predledvične azotemije zaradi pireksije ali granulomatoznega nefritisa je bila občasna, vendar pa dabrafenib ni raziskan pri bolnikih, ki so imeli ledvično insuficienco (definirano kot kreatinin > 1,5 x ZNM). V takšnih okoliščinah je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Od celotnega števila bolnikov v skupini za vrednotenje varnosti zdravila pri uporabi dabrafeniba v monoterapiji (n = 578) je bilo 22 % starih 65 let ali več in 6 % 75 let ali več. V primerjavi z mlajšimi bolniki (< 65 let) je imelo več bolnikov, starih ≥ 65 let, takšne neželene učinke, ki so povzročili znižanje odmerka preskušane zdravila (22 % v primerjavi z 12 %) ali prekinitev zdravljenja (39 % v primerjavi s 27 %). Poleg tega so imeli starejši bolniki več resnih neželenih učinkov kot mlajši (41 % v primerjavi z 22 %). V celoti se učinkovitost med temi bolniki in mlajšimi bolniki ni razlikovala.

V skupini za vrednotenje varnosti zdravila je bilo pri bolnikih, zdravljenih z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom (n = 1076) 265 bolnikov (25 %) starih najmanj 65 let; 62 bolnikov (6 %) pa je bilo starih najmanj 75 let. Deleži bolnikov z neželenimi dogodki so bili v vseh kliničnih študijah pri tistih, ki so bili stari manj kot 65 let, približno enaki kot pri tistih, ki so bili stari najmanj 65 let. Pri bolnikih, ki so bili stari najmanj 65 let, je obstajala nekoliko večja verjetnost za resne neželene dogodke in tiste neželene dogodke, zaradi katerih so jim morali dokončno ukiniti zdravilo, znižati odmerjanje ali začasno prekiniti zdravljenje v primerjavi s tistimi, ki so imeli manj kot 65 let.

Dabrafenib v kombinaciji s trametinibom pri bolnikih z metastazami v možganih

Varnost in učinkovitost kombinacije dabrafeniba in trametiniba so ocenili v odprti študiji faze II z več kohortami pri bolnikih z melanomom z mutacijo BRAF V600, ki je metastaziral v možgane. Varnostni profil, ki je bil opažen pri teh bolnikih, je skladen s celostnim varnostnim profilom kombinacije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje dabrafeniba ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti podporno in ga ustrezno spremljati, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, zaviralci B-Raf serin-treonin kinaze (BRAF), oznaka ATC: L01EC02

Mehanizem delovanja

Dabrafenib je zaviralec RAF-kinaz. Onkogene mutacije BRAF povzročijo konstitutivno aktiviranje poti RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacije BRAF so z veliko pogostnostjo odkrili pri specifičnih vrstah raka, med drugim pri približno 50 % melanomov. Najpogostejše opažena mutacija BRAF je V600E; ta predstavlja ~90 % mutacij BRAF pri melanomu.

Predklinični podatki iz biokemičnih preizkusov kažejo, da dabrafenib zavira BRAF-kinaze z aktivacijskimi mutacijami kodona 600 (preglednica 5).

Preglednica 5 Kinazna inhibitorna aktivnost dabrafeniba proti RAF-kinazam

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

Dabrafenib je dokazano zaviral navzdolnji farmakodinamski biološki označevalec (fosforilirano ERK) in zavrl celično rast melanomskih celičnih linij z mutacijo BRAF V600 *in vitro* in v živalskih modelih.

Pri bolnikih z melanomom s pozitivno mutacijo BRAF V600 je dabrafenib zavrl tumorsko fosforilirano ERK v primerjavi z izhodiščem.

Kombinacija s trametinibom

Trametinib je reverzibilen, visoko selektiven, alosterični zaviralec aktivacije in kinazne aktivnosti MEK1 in MEK2 (MEK – mitogeno aktivirana, z zunajceličnim signalom aktivirana kinaza). Beljakovine MEK so del poti ERK (ERK – z zunajceličnim signalom povezana kinaza).

Trametinib in dabrafenib zavirata dve kinazi na tej poti, MEK in RAF, kombinacija zdravil torej sočasno zavira pot. Kombinacija dabrafeniba in trametiniba je pokazala protitumorsko aktivnost pri melanomskih celičnih linijah z mutacijo BRAF V600 *in vitro*, *in vivo* pa zakasni nastanek rezistence pri heterolognih melanomskih presadkih z mutacijo BRAF V600.

Določanje mutacije BRAF

Pred uporabo dabrafeniba ali kombinacije s trametinibom je treba z validiranim testom potrditi, da ima bolnik tumor z mutacijo BRAF V600. V kliničnih preskušanjih faze II in III je presejanje za primernost zahtevalo centralno izvedeno testiranje glede mutacije BRAF V600 z uporabo testa za mutacijo BRAF na najnovejšem vzorcu tumorja, ki je bil na voljo. Primarni tumor ali tumor z metastatskega mesta so testirali s testom, ki je bil le za raziskovalno uporabo (IUO – investigational use only). IUO je alelsko specifičen test z verižno reakcijo s polimerazo (PCR), ki se opravi na DNA, pridobljeni iz tumorskega tkiva, fiksiranega s formalinom in vklopljenega v parafin (FFPE – formalin-fixed paraffin-embedded). Test je bil zasnovan specifično za razlikovanje med mutacijama V600E in V600K. Za sodelovanje v študiji so bili primerni le bolniki, ki so imeli tumorje z mutacijo BRAF V600E ali V600K.

Vzorci vseh bolnikov so nato ponovno testirali z validiranim testom bioMerieux (bMx) THxID BRAF, ki ima oznako CE. Test bMx THxID BRAF je alelsko specifična PCR, opravljena na DNA, pridobljeni iz tumorskega tkiva FFPE. Test je bil zasnovan za odkrivanje mutacij BRAF V600E in

V600K z veliko senzitivnostjo (navzdol do 5 % sekvence V600E in V600K v ozadju sekvence divjega tipa ob uporabi DNA, pridobljene iz tkiva FFPE). Predklinične in klinične študije z retrospektivnimi analizami obojestranskega sekvenciranja po Sangerju so pokazale, da ta test odkrije tudi manj pogosti mutaciji BRAF V600D in mutacijo V600E/K601E z manjšo senzitivnostjo. Na vzorcih predkliničnih in kliničnih študij (n = 876), ki so imeli s testom ThxID določeno mutacijo BRAF in so bili nato sekvencirani z referenčno metodo, je bila specifičnost testa 94 %.

Klinična učinkovitost in varnost

Inoperabilni ali metastatski melanom

- Dabrafenib v kombinaciji s trametinibom

Bolniki, ki prej še niso bili zdravljeni

Učinkovitost in varnost priporočenega odmerka trametiniba (2 mg enkrat na dan) v kombinaciji z dabrafenibom (150 mg dvakrat na dan) za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 so proučevali v dveh študijah faze III in eni potrditveni študiji faze I/II.

Študija MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 je bila randomizirana, dvojno slepa študija faze III, v kateri so primerjali uporabo kombinacije dabrafeniba in trametiniba z uporabo dabrafeniba in placeba pri prvem zdravljenju bolnikov z inoperabilnim (stadij IIIC) ali metastatskim (stadij IV) kožnim melanomom s pozitivnim statusom mutacije BRAF V600E/K. Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression free survival), ključni sekundarni cilj opazovanja pa je bilo celokupno preživetje (OS - overall survival). Preiskovanci so bili stratificirani glede na koncentracijo laktat dehidrogenaze (LDH), in sicer na tiste z vrednostjo nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) in tiste z vrednostjo $\leq$ ZMN, ter glede na vrsto mutacije BRAF (V600E oziroma V600K).

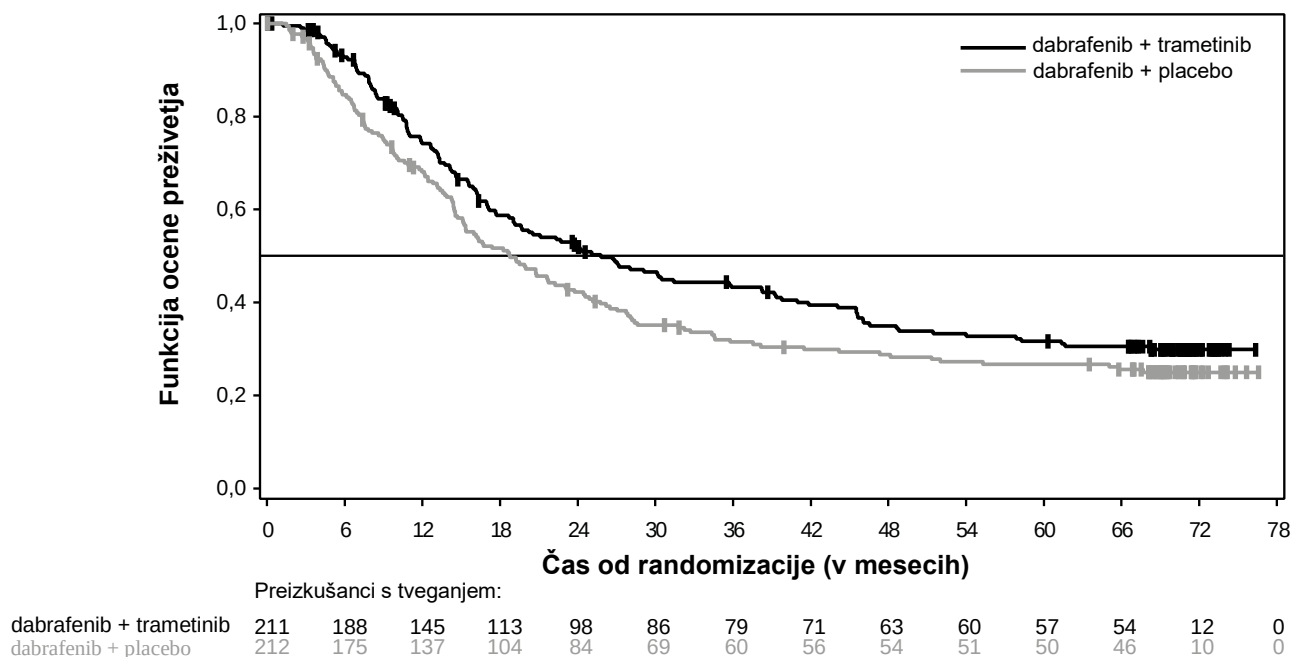
Skupno so randomizirali 423 preiskovancev v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi kombinacijo (N = 211) ali samo dabrafenib (N = 212). Preiskovanci so bili večinoma belci (> 99 %) in moškega spola (53 %), mediana starost pa je bila 56 let (28 % jih je bilo starih najmanj 65 let.). Pri večini preiskovancev je bil stadij bolezni IVM1c (67 %). Večina preiskovancev je imela ob izhodišču vrednost LDH $\leq$ ZMN (65 %), stanje zmogljivosti 0 po lestvici Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (72 %) in zasevke v visceralnih organih (73 %). Večina bolnikov je imela mutacijo BRAF V600E (85 %). Bolniki z metastazami v možganih niso bili vključeni v študijo.

Mediana celokupnega preživetja (OS) in ocene 1-letnega, 2-letnega, 3-letnega, 4-letnega ter 5-letnega preživetja so predstavljene v preglednici 6. Glede na analizo OS po 5 letih je bila mediana OS v skupini s kombinacijo približno 7 mesecev daljša kot pri monoterapiji z dabrafenibom (25,8 meseca v primerjavi z 18,7 meseca), pri čemer je bil delež 5-letnega preživetja 32-odstoten pri kombinaciji ter 27-odstoten pri monoterapiji z dabrafenibom (preglednica 6, slika 1). Videti je, da pride do stabilizacije Kaplan-Meierjeve krivulje za OS pri 3 do 5 letih (glejte sliko 1). Pri bolnikih, ki so imeli normalno raven laktat dehidrogenaze ob izhodišču, je bil delež 5-letnega celokupnega preživetja 40-odstoten (95-% IZ: 31,2; 48,4) v skupini s kombinacijo in 33-odstoten (95-% IZ: 25,0; 41,0) pri monoterapiji z dabrafenibom, pri bolnikih s povišano ravno laktat dehidrogenaze ob izhodišču pa 16-odstoten (95-% IZ: 8,4; 26,0) pri kombinaciji in 14-odstoten (95-% IZ: 6,8; 23,1) pri monoterapiji z dabrafenibom.

Preglednica 6 Rezultati za celokupno preživetje v študiji MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza OS (konec zbiranja podatkov: 12-jan-2015)		Analiza 5-letnega OS (konec zbiranja podatkov: 10-dec-2018)	
	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)
Število bolnikov				
umrli (dogodek), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Ocene OS (v mesecih)				
mediana (95-% IZ)	25,1 (19,2; ND)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-vrednost	0,011		NA	
Ocena celokupnega preživetja, % (95-% IZ)	dabrafenib + trametinib (n = 211)		dabrafenib + placebo (n = 212)	
Po 1 letu	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Po 2 letih	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Po 3 letih	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Po 4 letih	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Po 5 letih	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
ND = ni doseženo, NA = ni relevantno				

Slika 1 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji MEK115306 (ITT - populacija z namenom zdravljenja)



Izboljšanje pri primarnem cilju opazovanja, preživetju brez napredovanja bolezni, se je vzdrževalo v 5-letnem obdobju v skupini s kombinacijo v primerjavi z monoterapijo z dabrafenibom. V skupini s kombinacijo so v primerjavi z monoterapijo z dabrafenibom opazili tudi izboljšanje stopnje

celokupnega odziva (ORR - overall response rate) in daljše trajanje odziva (DoR - duration of response) (preglednica 7).

Preglednica 7 Rezultati učinkovitosti v študiji MEK115306 (COMBI-d)

	Primarna analiza (konec zbiranja podatkov: 26-avg-2013)		Posodobljena analiza (konec zbiranja podatkov: 12-jan-2015)		Analiza po 5 letih (konec zbiranja podatkov: 10-dec-2018)	
Cilj opazovanja	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)
PFS^a						
napredovanje bolezni ali smrt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
mediani čas PFS (mesece) (95-odstotni IZ)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
vrednost P	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95-odstotni IZ)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
razlika ORR (95-odstotni IZ)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
vrednost P	0,0015		0,0014 ^f		NA	
mediana vrednost DoR^c (mesece) (95-odstotni IZ)	9,2 ^d (7,4; ND)	10,2 ^d (7,5; ND)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
^a PFS: preživetje brez napredovanja bolezni (Progression Free Survival) (po oceni raziskovalca) ^b ORR: stopnja celokupnega odziva (Overall Response Rate) = popolni odziv + delni odziv ^c DoR: trajanje odziva (Duration of Response) ^d v času poročanja je večina (≥ 59 %) odzivov po oceni raziskovalca še trajala ^e razlika v stopnji celokupnega odziva (ORR) je izračunana iz nezaokroženih vrednosti posameznih ORR ^f posodobljena analiza ni bila vnaprej načrtovana, vrednost p pa se ni prilagodila za večkratno testiranje ND = ni doseženo NA = ni relevantno						

Študija MEK116513 (COMBI-v):

Študija MEK116513 je bila randomizirana, odprta študija faze III z dvema skupinama, v kateri so primerjali uporabo kombinacije dabrafeniba in trametiniba z uporabo vemurafeniba v monoterapiji pri zdravljenju inoperabilnega ali metastatskega melanoma z mutacijo BRAF V600. Primarni cilj opazovanja v študiji je bila stopnja celokupnega preživetja (OS), ključni sekundarni cilj opazovanja pa je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Preiskovanci so bili stratificirani glede na koncentracijo laktat dehidrogenaze (LDH), in sicer na tiste z vrednostjo nad zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN) in tiste z vrednostjo ≤ ZMN ter glede na vrsto mutacije BRAF (V600E oziroma V600K).

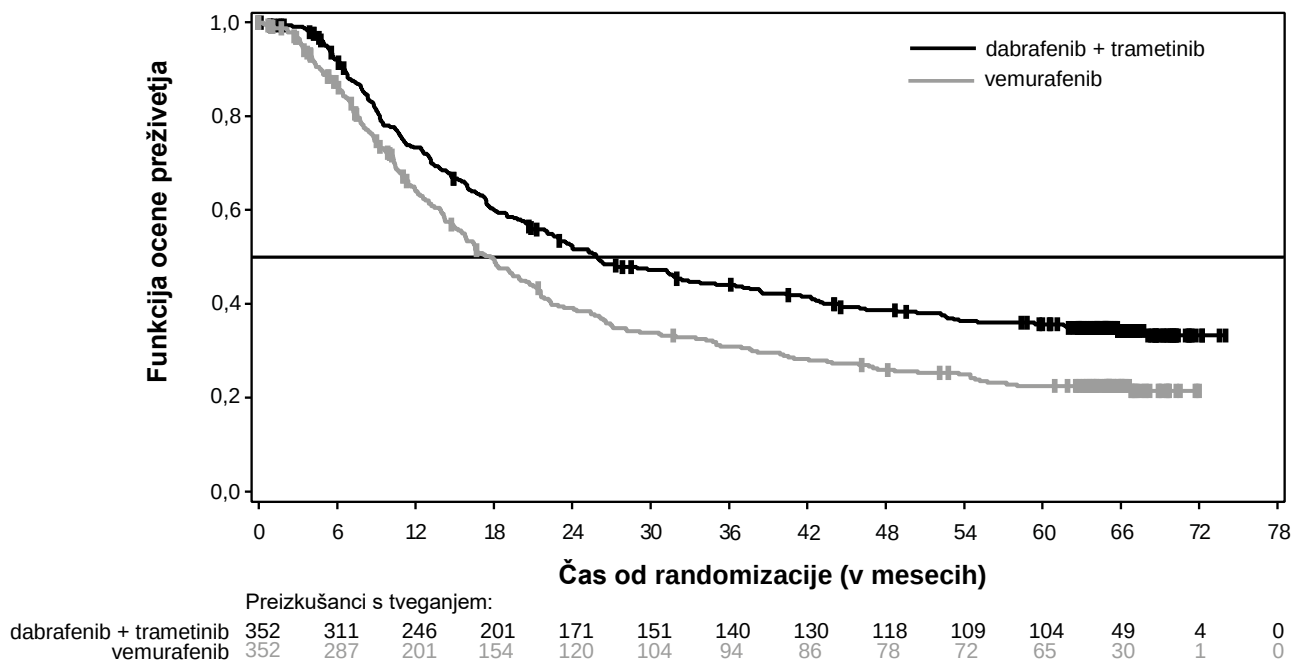
Skupno so randomizirali 704 preiskovance v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi kombinacijo ali pa vemurafenib. Preiskovanci so bili večinoma belci (> 96 %) in moškega spola (55 %), njihova mediana starost pa je bila 55 let (24 % jih je bilo starih najmanj 65 let). Pri večini preiskovancev je bil stadij bolezni IV M1c (skupno pri 61 %). Večina preiskovancev je imela ob izhodišču vrednost LDH ≤ ZMN (67 %), stanje zmogljivosti 0 po lestvici ECOG (70 %) in zasevke v visceralnih organih (78 %). Skupno 54 % bolnikov je imelo ob izhodišču melanom na manj kot 3 mestih. Večina bolnikov je imela melanom z mutacijo BRAF V600E (89 %). Bolniki z metastazami v možganih niso bili vključeni v študijo.

Mediana celokupnega preživetja (OS) in ocene 1-letnega, 2-letnega, 3-letnega, 4-letnega ter 5-letnega preživetja so predstavljene v preglednici 8. Glede na analizo OS po 5 letih je bila mediana OS v skupini s kombinacijo približno 8 mesecev daljša kot pri monoterapiji z vemurafenibom (26,0 meseca v primerjavi s 17,8 meseca), pri čemer je bil delež 5-letnega preživetja 36-odstoten pri kombinaciji ter 23-odstoten pri monoterapiji z vemurafenibom (preglednica 8, slika 2). Videti je, da pride do stabilizacije Kaplan-Meierjeve krivulje za OS pri 3 do 5 letih (glejte sliko 2). Pri bolnikih, ki so imeli normalno raven laktat dehidrogenaze ob izhodišču, je bil delež 5-letnega celokupnega preživetja 46-odstoten (95-% IZ: 38,8; 52,0) v skupini s kombinacijo in 28-odstoten (95-% IZ: 22,5; 34,6) pri monoterapiji z vemurafenibom, pri bolnikih s povišano ravno laktat dehidrogenaze ob izhodišču pa 16-odstoten (95-% IZ: 9,3; 23,3) pri kombinaciji in 10-odstoten (95-% IZ: 5,1; 17,4) pri monoterapiji z vemurafenibom.

Preglednica 8 Rezultati za celokupno preživetje v študiji MEK116513 (COMBI-v)

	Analiza OS (konec zbiranja podatkov: 13-mar-2015)		Analiza 5-letnega OS (konec zbiranja podatkov: 8-okt-2018)	
	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)
Število bolnikov				
Umrli (dogodek), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Ocene OS (v mesecih)				
Mediana (95-% IZ)	25,6 (22,6; ND)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Prilagojeno razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-vrednost	< 0,001		NA	
Ocena celokupnega preživetja, % (95-% IZ)	dabrafenib + trametinib (n = 352)		vemurafenib (n = 352)	
Po 1 letu	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Po 2 letih	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Po 3 letih	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Po 4 letih	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Po 5 letih	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
ND = ni doseženo, NA = ni relevantno				

Slika 2 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja v študiji MEK116513



Izboljšanje pri sekundarnem cilju opazovanja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) se je vzdrževalo v 5-letnem obdobju v skupini s kombinacijo v primerjavi z monoterapijo z vemurafenibom. V skupini s kombinacijo so v primerjavi z monoterapijo z vemurafenibom opazili tudi izboljšanje stopnje celokupnega odziva (ORR) in daljše trajanje odziva (DoR) (preglednica 9).

Preglednica 9 Rezultati učinkovitosti v študiji MEK116513 (COMBI-v)

	Primarna analiza (konec zbiranja podatkov: 17-apr-2014)		Analiza po 5 letih (konec zbiranja podatkov: 8-okt-2018)	
Cilj opazovanja	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)
PFS ^a				
napredovanje bolezni ali smrt, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
mediani čas PFS (mesece) (95-odstotni IZ)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
vrednost P	< 0,001		NA	
ORR ^b % (95-odstotni IZ)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
razlika ORR (95-odstotni IZ)	13 (5,7; 20,2)		NA	
vrednost P	0,0005		NA	
mediana vrednost DoR ^c (mesece) (95-odstotni IZ)	13,8 ^d (11,0; ND)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
^a preživetje brez napredovanja (kot ga oceni raziskovalec) ^b celokupni odziv = popoln odziv + delni odziv ^c trajanje odziva ^d v času poročanja je večina odzivov (59 % pri dabrafenibu + trametinibu in 42 % pri vemurafenibu), kot jih je ocenil raziskovalec, še trajala ND = ni doseženo NA = ni relevantno				

Predhodno zdravljenje z zaviralcem BRAF

O uporabi dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF, je na voljo malo podatkov.

Del B študije BR113220 je vključeval kohorto s 26 bolniki, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF. Uporaba kombinacije trametiniba 2 mg enkrat na dan in dabrafeniba 150 mg dvakrat na dan je izkazala določeno omejeno klinično aktivnost pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF. Stopnja potrjenega odziva po oceni raziskovalcev je bila 15 % (95-odstotni IZ: 4,4; 34,9), mediano trajanje preživetja brez napredovanja bolezni pa je bilo 3,6 meseca (95-odstotni IZ: 1,9; 5,2). Podobne rezultate so opažali pri 45 bolnikih, ki so v tej študiji v delu C prešli z jemanja dabrafeniba v monoterapiji na uporabo kombinacije trametiniba 2 mg enkrat na dan in dabrafeniba 150 mg dvakrat na dan. Med temi bolniki so opažali 13-odstotno (95-odstotni IZ: 5,0; 27,0) stopnjo potrjenega odziva z medianim trajanjem preživetja brez napredovanja bolezni 3,6 meseca (95-odstotni IZ: 2; 4).

Bolniki z metastazami v možganih

Učinkovitost in varnost dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom pri bolnikih z melanomom z mutacijo BRAF, ki je metastaziral v možgane, so proučevali v nerandomizirani, odprti, multicentrični študiji faze II (študiji COMBI-MB). Skupno 125 bolnikov so vključili v štiri kohorte:

- Kohorta A: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600E z asimptomatskimi metastazami v možganih brez predhodnega lokalnega zdravljenja metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG.

- Kohorta B: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600E z asimptomatskimi metastazami v možganih s predhodnim lokalnim zdravljenjem metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG.
- Kohorta C: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600D/K/R z asimptomatskimi metastazami v možganih, z ali brez predhodnega lokalnega zdravljenja metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 po lestvici ECOG.
- Kohorta D: bolniki z melanomom z mutacijo BRAF V600D/E/K/R s simptomatskimi metastazami v možganih, z ali brez predhodnega lokalnega zdravljenja metastaz v možganih in s stanjem zmogljivosti 0 ali 1 ali 2 po lestvici ECOG.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bil intrakranialni odziv v kohorti A, ki je bil definiran kot odstotek bolnikov s potrjenim intrakranialnim odzivom po oceni raziskovalcev glede na verzijo 1.1 modificiranih kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST-Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Intrakranialni odziv v kohortah B, C in D po oceni raziskovalcev, je bil sekundarni cilj opazovanja študije. Zaradi majhne velikosti vzorca, ki se kaže v širokem 95 % intervalu zaupanja, je treba rezultate iz kohort B, C in D interpretirati s previdnostjo. Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 10.

Preglednica 10 Podatki o učinkovitosti v študiji COMBI-MB po oceni raziskovalcev

	vsi zdravljeni bolniki			
cilji opazovanja/ ocena	kohorta A N = 76	kohorta B N = 16	kohorta C N = 16	kohorta D N = 17
delež intrakranialnega odziva, % (95 % IZ)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
trajanje intrakranialnega odziva, mediana, meseci (95 % IZ)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
stopnja celokupnega odziva, % (95 % IZ)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
preživetje brez napredovanja bolezni, mediana, meseci (95 % IZ)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
celokupno preživetje, mediana, meseci (95 % IZ)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; ND)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
IZ = interval zaupanja, ND = ni doseženo				

- Dabrafenib v monoterapiji

Učinkovitost dabrafeniba za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 so ocenili v treh kliničnih študijah (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] in BRF113710 [BREAK-2]), ki so vključevale bolnike, ki so imeli mutacije BRAF V600E in/ali V600K.

V te klinične študije je bilo skupaj vključenih 402 bolnikov z mutacijo BRAF V600E in 49 bolnikov z mutacijo BRAF V600K. Bolniki z melanomom, ki ga vodijo druge mutacije BRAF, in ne V600E, so bili izključeni iz potrditvenega preskušanja in klinične študije z enim krakom so pri bolnikih z mutacijo V600K pokazale manjšo aktivnost kot pri tumorjih V600E.

O bolnikih z melanomom, ki bi imel druge mutacije BRAF V600 razen V600E in V600K, ni podatkov. Učinkovitost dabrafeniba še ni raziskana pri bolnikih, predhodno zdravljenih s kakšnim zaviralcem proteinske kinaze.

Predhodno nezdravljeni bolniki (rezultati študije faze III [BREAK-3])

Učinkovitost in varnost dabrafeniba so ocenili v randomizirani, odprti študiji faze III [BREAK 3]. Študija je primerjala dabrafenib in dakarbazin (DTIC) pri predhodno nezdravljenih bolnikih z napredovalim (inoperabilni stadij III) ali metastatskim (stadij IV) melanomom z mutacijo BRAF V600E. Bolniki z melanomom, ki ga vodijo druge mutacije BRAF, in ne V600E, so bili izključeni.

Primarni cilj študije je bila ocena učinkovitosti dabrafeniba v primerjavi z DTIC, kar zadeva preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po raziskovalčevi oceni. Bolniki v kraku z DTIC so po neodvisni radiografski potrditvi uvodnega napredovanja lahko prešli na dabrafenib. Izhodiščne značilnosti so bile med terapevtskima skupinama uravnotežene. Šestdeset odstotkov bolnikov je bilo moških in 99,6 % je bilo belcev. Mediana starost je bila 52 let; 21 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 98,4 jih je imelo stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 in 97 % bolnikov je imelo metastatsko bolezen.

Vnaprej opredeljena analiza s podatki do presečnega datuma 19. decembra 2011 je pokazala značilno izboljšanje primarnega opazovanega dogodka, preživetja brez napredovanja bolezni (razmerje ogroženost = 0,30; 95-odstotni IZ: od 0,18 do 0,51; $p < 0,0001$). Rezultati učinkovitosti iz primarne analize in *post hoc* analize po dodatnem 6-mesečnem spremljanju so povzeti v preglednici 11. Podatki o celokupnem preživetju iz nadaljnje *post hoc* analize na podlagi podatkov do presečnega datuma 18. decembra 2012 so prikazani na sliki 3.

Preglednica 11 Učinkovitost pri predhodno nezdravljenih bolnikih (študija BREAK-3, 25. junij 2012)

	Podatki z dne 19. decembra 2011		Podatki z dne 25. junija 2012	
	dabrafenib N = 187	DTIC N = 63	dabrafenib N = 187	DTIC N = 63
Preživetje brez napredovanja				
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
ROg (95-odstotni IZ)	0,30 (0,18; 0,51) p < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) p < 0,0001	
Celotni odziv ^a				
% (95-odstotni IZ)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Trajanje odziva				
Mediana, meseci (95-odstotni IZ)	N = 99 5,6 (4,8; ND)	N = 12 ND (5,0; ND)	N = 110 8,0 (6,6; 11,5)	N = 15 7,6 (5,0; 9,7)
Okrajšave: IZ: interval zaupanja, DTIC: dakarbazin, ROg: razmerje ogroženosti, ND: ni doseženo				
^a Opredeljeno kot potrjeno popolni odziv + delni odziv.				

Do presečnega datuma 25. junija 2012 je 35 od 63 bolnikov (55,6 %) randomiziranih na DTIC, prešlo na dabrafenib; napredovanje bolezni ali smrt so zabeležili pri 63 % bolnikov, randomiziranih na dabrafenib, in pri 79 %, randomiziranih na DTIC. Mediano preživetje brez napredovanja po prehodu je bilo 4,4 meseca.

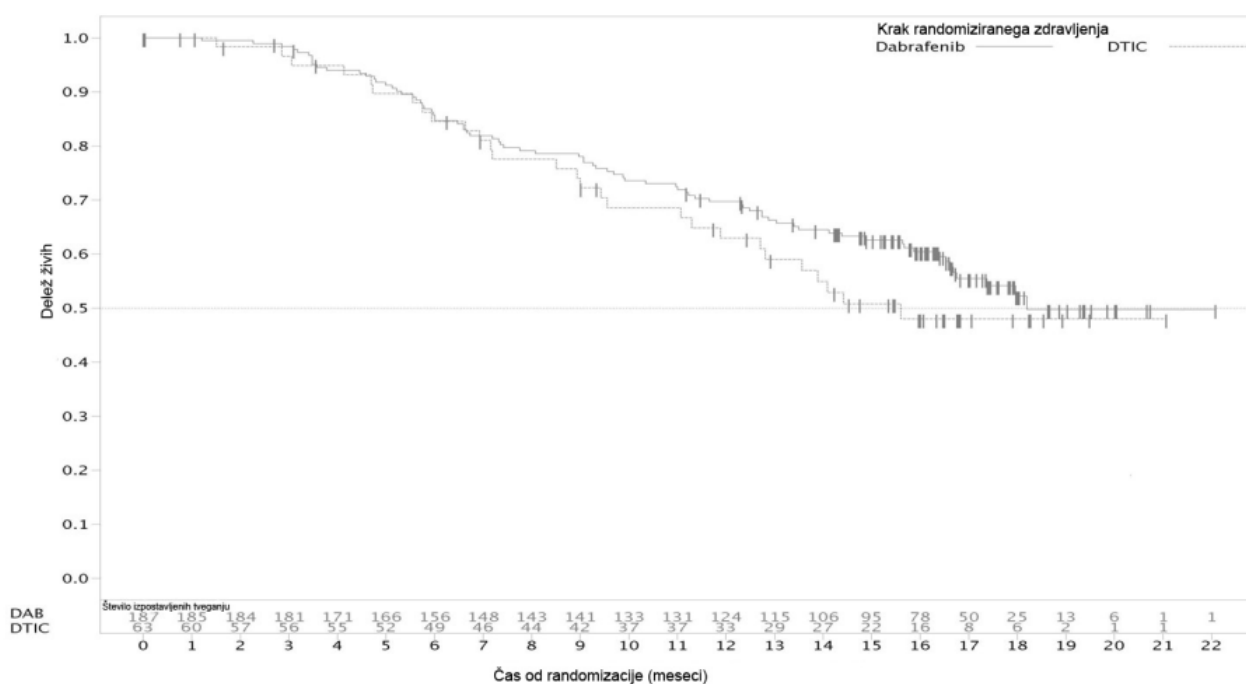
Preglednica 12: Podatki o preživetju iz primarne analize in post hoc analiz.

Presečni datum	Zdravljenje	Število smrti (%)	Razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)
19. december 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11 %)	
25. junij 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29 %)	
18. december 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42 %)	

^(a) Bolniki niso bili cenzurirani ob času prehoda.

Podatki o celokupnem preživetju iz nadaljnje *post hoc* analize na podlagi podatkov do presečnega datuma 18. decembra 2012 so pokazali, da je stopnja 12-mesečnega celokupnega preživetja 63 % ob zdravljenju z DTIC in 70 % ob zdravljenju z dabrafenibom.

Slika 3 Kaplan-Meierjevi krivulji celokupnega preživetja (BREAK-3) (18. december 2012)



Bolniki z metastazami na možganih (rezultati študije faze II [BREAK-MB])

Študija BREAK-MB je bila multicentrična, odprta, dvokohortna študija faze II za oceno intrakranialnega odziva na dabrafenib pri bolnikih s histološko potrjenim (stadij IV) melanomom z mutacijo BRAF (V600E ali V600K) in metastazami na možganih. Bolniki so bili vključeni v kohorto A (bolniki brez predhodnega lokalnega zdravljenja metastaz na možganih) ali v kohorto B (bolniki, ki so pred tem že prejeli lokalno zdravljenje metastaz na možganih).

Primarni opazovani dogodek študije je bil celotni delež intrakranialnega odziva (OIRR – overall intracranial response rate) v populaciji bolnikov z V600E po raziskovalčevi oceni. Potrjeni OIRR in druge rezultate učinkovitosti po raziskovalčevi oceni prikazuje preglednica 13.

Preglednica 13 Podatki o učinkovitosti pri bolnikih z metastazami na možganih (študija BREAK-MB)

	Populacija vseh zdravljenih preiskovancev			
	BRAF V600E (primarni)		BRAF V600K	
	Kohorta A N = 74	Kohorta B N = 65	Kohorta A N = 15	Kohorta B N = 18
Celotni delež intrakranialnega odziva, % (95-odstotni IZ)^a				
	39 % (28,0; 51,2) p < 0,001 ^b	31 % (19,9; 43,4) p < 0,001 ^b	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Trajanje intrakranialnega odziva, mediana, meseci (95-odstotni IZ)				
	N = 29 4,6 (2,8; ND)	N = 20 6,5 (4,6; 6,5)	N = 1 2,9 (ND; ND)	N = 4 3,8 (ND; ND)
Celotni odziv, % (95-odstotni IZ)^a				
	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
Trajanje odziva, mediana, meseci (95-odstotni IZ)				
	N = 28 5,1 (3,7; ND)	N = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N = 5 3,1 (2,8; ND)
Preživetje brez napredovanja, mediana, meseci (95-odstotni IZ)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Celokupno preživetje, mediana, meseci (95-odstotni IZ)				
Mediana, meseci	7,6 (5,9; ND)	7,2 (5,9; ND)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; ND)
Okrajšave: IZ: interval zaupanja; ND: ni doseženo; NA: ni relevantno				
^a Potrjen odziv.				
^b Namen študije je bil podpreti ali zavrniti ničelno hipotezo o OIRR ≤ 10 % (na podlagi preteklih rezultatov) v korist alternativne hipoteze o OIRR ≥ 30 % med preiskovanci z mutacijo BRAF V600E.				

Bolniki, ki predhodno niso bili zdravljeni ali pri katerih je bilo vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje neuspešno (rezultati faze II [BREAK-2])

Študija BRF113710 (BREAK-2) je bila multicentrična študija z enim samim krakom, ki je zajela 92 bolnikov z metastatskim melanomom (stadij IV) s potrjeno mutacijo BRAF V600E ali V600K.

Potrjeni delež odziva po raziskovalčevi presoji je bil pri bolnikih z metastatskim melanomom z BRAF V600E (n = 76) 59 % (95-odstotni IZ: 48,2; 70,3) in mediano trajanja odziva 5,2 meseca (95-odstotni IZ: 3,9; neizračunljivo) na podlagi mediane 6,5-mesečnega spremljanja. Pri bolnikih z metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600K (n = 16) je bil delež odziva 13 % (95-odstotni IZ: 0,0; 28,7) in mediano trajanja odziva 5,3 meseca (95-odstotni IZ: 3,7; 6,8). Kljub omejitvi zaradi majhnega števila bolnikov se mediana za celokupno preživetje po vsem sodeč sklada s podatki bolnikov s tumorji s potrjeno mutacijo BRAF V600E.

Adjuvantno zdravljenje melanoma stadija III

Študija BRF115532 (COMBI-AD)

Učinkovitost in varnost dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom so proučevali v multicentrični randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III pri bolnikih po totalni resekciji kožnega melanoma z mutacijo BRAF V600 E/K v stadiju III (stadij IIIA [metastaze bezgavk > 1 mm], IIIB ali IIIC).

Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 tako, da so prejeli bodisi kombinirano zdravljenje (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan in trametinib 2 mg enkrat na dan) ali dva placeba v obdobju 12 mesecev. Pogoji za vključitev v študijo je bila totalna resekcija melanoma s popolno limfadenektomijo v zadnjih 12 tednih pred randomizacijo. Predhodno sistemsko protitumorsko zdravljenje, vključno z obsevanjem, ni bilo dovoljeno. Bolniki z anamnezo predhodne maligne bolezni so bili primerni za vključitev, če so bili brez znakov bolezni že najmanj 5 let. Bolniki z maligno boleznijo s potrjeno aktivacijo mutacije RAS niso bili primerni za vključitev. Bolnike so stratificirali glede na status mutacije BRAF (V600E oziroma V600K) in na stadij bolezni pred kirurško

odstranitvijo v skladu s 7. izdajo klasifikacije za določanje stadija melanoma AJCC (American Joint Committee on Cancer) (na podstadije stadija III glede na različno zajetost bezgavk, velikost primarnega tumorja in prisotnost ulceracije). Primarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS - relapse-free survival) po oceni raziskovalca, ki je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do ponovitve bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka. V prvih dveh letih so radiološko oceno tumorja opravljali vsake 3 mesece, kasneje pa vsakih 6 mesecev, dokler ni prišlo do prve ponovitve bolezni. Med sekundarnimi cilji opazovanja so bili celokupno preživetje (OS; ključni sekundarni cilj opazovanja), stanje brez ponovitve bolezni (FFR - freedom from relapse) in preživetje brez oddaljenih metastaz (DMFS - distant metastasis-free survival).

Skupno 870 bolnikov so randomizirali v skupino s kombiniranim zdravljenjem (n = 438) in v skupino s placebom (n = 432). Večina bolnikov je bila belcev (99 %) in moškega spola (55 %), mediana starost je bila 51 let (18 % jih je bilo starih najmanj 65 let). V študijo so bili vključeni bolniki, ki so imeli pred resekcijo melanom vseh podstadijev stadija III; pri 18 % teh bolnikov so bile zajete bezgavke odkrite samo pri mikroskopskem pregledu, niso pa imeli ulceracije primarnega tumorja. Večina bolnikov je imela mutacijo BRAF V600E (91 %).

Ob času primarne analize je bila mediana trajanja spremljanja 2,83 leta v skupini s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba ter 2,75 leta v skupini s placebom.

V preglednici 14 so prikazani rezultati primarne analize RFS. Rezultati študije kažejo statistično značilno razliko med obema skupinama za primarni cilj opazovanja RFS po oceni raziskovalcev z medianim RFS 16,6 meseca v skupini s placebom, v skupini s kombiniranim zdravljenjem pa mediana še ni bila dosežena (razmerje ogroženosti: 0,47; 95-odstotni interval zaupanja: (0,39; 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Izboljšanje RFS so enotno dokazali v vseh podskupinah bolnikov glede na starost, spol in rasno pripadnost. Rezultati so se ujemali tudi po skupinah glede na stratifikacijske dejavnike stadija bolezni in vrste mutacije BRAF V600.

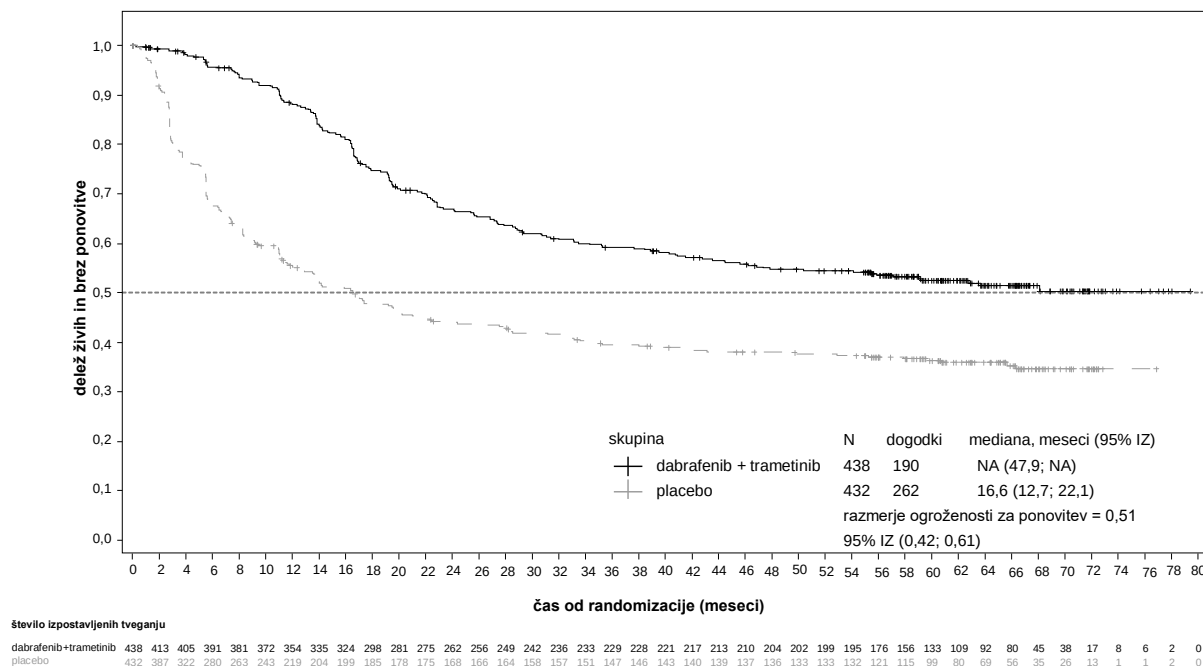
Preglednica 14 Rezultati preživetja brez ponovitve bolezni po oceni raziskovalcev v študiji BRF115532 (COMBI-AD, primarna analiza)

parameter preživetja brez ponovitve bolezni	dabrafenib + trametinib N = 438	placebo N = 432
število dogodkov, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
ponovitev bolezni	163 (37 %)	247 (57 %)
ponovitev z oddaljenimi metastazami	103 (24 %)	133 (31 %)
smrt	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
mediana (meseci)	NO	16,6
(95-odstotni IZ)	(44,5; NO)	(12,7; 22,1)
razmerje ogroženosti ^[1]	0,47	
(95-odstotni IZ)	(0,39; 0,58)	
vrednost p ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1-letna stopnja (95-odstotni IZ)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-letna stopnja (95-odstotni IZ)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-letna stopnja (95-odstotni IZ)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Razmerje ogroženosti je izračunano na osnovi stratificiranega Pikeovega modela.
^[2] Vrednost P je izračunana na osnovi dvostranskega stratificiranega log rank testa (stratifikacijski dejavniki so bili stadij bolezni – IIIA oziroma IIIB oziroma IIIC – in vrsta mutacije BRAF V600 – V600E oziroma V600K) NO = ni mogoče oceniti

Po analizi posodobljenih podatkov z dodatnimi 29 meseci spremljanja glede na primarno analizo (najkrajši čas spremljanja je bil 59 mesecev), se je izboljšanje RFS ohranilo z ocenjenim razmerjem ogroženosti 0,51 (95-odstotni IZ: 0,42; 0,61) (slika 4). 5-letna stopnja RFS je bila 52 % (95-odstotni IZ: 48; 58) v skupini s kombiniranim zdravljenjem v primerjavi s 36 % (95-odstotni IZ: 32; 41) v skupini s placebom.

Slika 4 Kaplan-Meierjeve krivulje preživetja brez ponovitve bolezni (RFS) v študiji BRF115532 (ITT - populacija z namenom zdravljenja, posodobljeni rezultati)



Ob času končne analize celokupnega preživetja je bila mediana trajanja spremljanja 8,3 leta v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 6,9 leta v skupini s placebom. Opažena razlika v celokupnem preživetju ni bila statistično značilna (razmerje ogroženosti: 0,80; 95-odstotni IZ: 0,62; 1,01) s 125 dogodki (29 %) v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 136 dogodki (31 %) v skupini s placebom. Ocenjeni 5-letni delež celokupnega preživetja je bil 79 % v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 70 % v skupini s placebom, ocenjeni 10-letni delež celokupnega preživetja pa 66 % v skupini s kombiniranim zdravljenjem in 63 % v skupini s placebom.

Nedrobnocelični pljučni rak Študija BRF113928

Učinkovitost in varnost dabrafeniba v kombinaciji s trametinibom so proučevali v multicentrični, nerandomizirani odprti študiji faze II s tremi kohortami, v katere so bili vključeni bolniki s IV. stadijem nedrobnoceličnega pljučnega raka z mutacijo BRAF V600E. Primarni cilj opazovanja je bila stopnja celokupnega odziva (ORR) po kriterijih RECIST 1.1, kot so jih ocenili raziskovalci. Sekundarni cilji opazovanja so bili trajanje odziva (DoR), preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), celokupno preživetje (OS) ter varnostni in populacijski farmakokinetični parametri. Stopnjo celokupnega odziva, trajanje odziva in preživetje brez napredovanja bolezni je ocenila tudi neodvisna ocenjevalna komisija (IRC - Independent Review Committee) z analizo občutljivosti.

Bolnike so zaporedno vključevali v naslednje kohorte:

- kohorta A: monoterapija (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan), vključenih je bilo 84 bolnikov. 78 bolnikov je že prej prejelo sistemsko zdravljenje metastatske bolezni.
- kohorta B: zdravljenje s kombinacijo (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan in trametinib 2 mg enkrat na dan), vključenih je bilo 59 bolnikov. 57 bolnikov je že prej prejelo 1-3 linije sistema zdravljenja metastatske bolezni. 2 bolnika predhodno še nista prejela sistema zdravljenja in sta bila vključena v analizo bolnikov, vključenih v kohorto C.
- kohorta C: zdravljenje s kombinacijo (dabrafenib 150 mg dvakrat na dan in trametinib 2 mg enkrat na dan) je vključevalo 34 bolnikov. Vsi bolniki so študijsko zdravilo prejeli kot prvo linijo zdravljenja metastatske bolezni.

Med skupno 93 bolniki, ki so bili vključeni v kohorti B in C s kombiniranim zdravljenjem, je bila večina belcev (> 90 %), žensk je bilo približno toliko kot moških (54 % žensk in 46 % moških), mediana starost bolnikov, ki so prejeli že najmanj drugo linijo zdravljenja, je bila 64 let, pri bolnikih, ki so prejeli prvo linijo zdravljenja, pa je bila mediana starosti 68 let. Večina bolnikov (94 %), vključenih v kohorti s kombiniranim zdravljenjem, je imela stanje zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1. 26 bolnikov (28 %) ni nikoli kadilo. Pri večini bolnikov je šlo za neploščatocelični histološki tip raka. Med predhodno zdravljenimi bolniki je 38 bolnikov (67 %) prej prejelo eno linijo sistemskega zdravljenja proti raku za zdravljenje metastatske bolezni.

Ob času primarne analize je bil primarni cilj opazovanja in sicer stopnja celokupnega odziva (ORR) po oceni raziskovalcev v skupini bolnikov, ki so prejeli prvo linijo zdravljenja, 61,1 % (95-odstotni IZ: 43,5 %; 76,9 %), v skupini predhodno zdravljenih bolnikov pa 66,7 % (95-odstotni IZ: 52,9 %; 78,6 %). Navedene stopnje so dosegale statistično značilnost, ki je omogočala zavrnitev ničelne hipoteze z domnevo, da je v navedeni populaciji bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom stopnja celokupnega odziva pri zdravljenju z dabrafenibom v kombinaciji s trametinibom manjša ali enaka 30 %. Ocena stopnje celokupnega odziva, ki jo je opravila neodvisna ocenjevalna komisija, se je ujemala z oceno raziskovalcev. Pri posredni primerjavi je bila učinkovitost kombinacije s trametinibom večja kot pri dabrafenibu v monoterapiji v kohorti A. Končna analiza učinkovitosti, ki je bila izvedena 5 let po tem, ko je zadnji bolnik prejel prvi odmerek zdravila, je prikazana v preglednici 15.

Preglednica 15 Pregled učinkovitosti v kohortah s kombiniranim zdravljenjem po ocenah raziskovalcev in neodvisnih radiologov

Cilj opazovanja	Izvajalec analize	Kombinirano zdravljenje 1. linije N = 36 ¹	Kombinirano zdravljenje najmanj 2. linije N = 57 ¹
celokupni potrjeni odziv n (%) (95-odstotni IZ)	raziskovalci	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8; 80,1)
	neodv. ocen. komisija	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
mediana trajanja odziva meseci (95-odstotni IZ)	raziskovalci	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	neodv. ocen. komisija	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
mediana preživetja brez napredovanja bolezni meseci (95-odstotni IZ)	raziskovalci	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	neodv. ocen. komisija	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
mediana celokupnega preživetja meseci (95-odstotni IZ)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ presečni datum: 7. januar 2021

Podaljšanje QT intervala

Največje podaljšanje intervala QTc za > 60 milisekund (ms) so opazili pri 3 % oseb, ki so se zdravile z dabrafenibom (en primer podaljšanja na > 500 ms v združeni populaciji za oceno varnosti). V študiji faze III MEK115306 ni pri nobenem od bolnikov, ki so se zdravili s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, prišlo do največjega podaljšanja QTcB na > 500 ms, QTcB pa je bil podaljšan za več kot 60 ms od izhodiščne vrednosti pri 1 % (3/209) bolnikov. V študiji faze III MEK116513 je pri štirih

bolnikih (1 %), ki so zdravili s trametinibom v kombinaciji z dabrafenibom, prišlo do podaljšanja intervala QTcB stopnje 3 (na > 500 ms). Pri dveh od teh bolnikov je bilo podaljšanje intervala QTcB stopnje 3 (na > 500 ms) hkrati tudi podaljšanje za > 60 ms od izhodiščne vrednosti.

Možnost učinkovanja dabrafeniba na podaljšanje QT intervala so ocenjevali v posebni študiji za ovrednotenje QT intervala z več odmerki. 32 bolnikov z BRAF V600E pozitivnimi tumorji je prejelo supratrapevtski odmerek 300 mg dabrafeniba dvakrat dnevno. Klinično pomembnih učinkov dabrafeniba ali njegovih presnovkov na podaljšanje intervala QTc niso opazili.

Druge študije – analiza obvladovanja zvišane telesne temperature

Študija CPDR001F2301 (COMBI-i) in študija CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pri bolnikih, ki se zdravijo s kombinacijo dabrafeniba in trametiniba, opažajo zvišanje telesne temperature. V začetnih registracijskih študijah kombiniranega zdravljenja inoperabilnega ali metastatskega melanoma (študiji COMBI-d in COMBI-v; skupno N = 559) in adjuvantnega zdravljenja melanoma (študija COMBI-AD, N = 435) so v primeru zvišanja telesne temperature ($\geq 38,5$ °C) priporočali samo prekinitev zdravljenja z dabrafenibom. V dveh nadaljnjih študijah zdravljenja inoperabilnega ali metastatskega melanoma (kontrolna skupina v študiji COMBI-i, N = 264) in adjuvantnega zdravljenja melanoma (študija COMBI-Aplus, N = 552) pa so svetovali prekinitev zdravljenja z obema zdraviloma v primeru zvišanja telesne temperature na ≥ 38 °C (v študiji COMBI-Aplus) oziroma ob pojavu prvega simptoma zvišane telesne temperature (v študiji COMBI-i in študiji COMBI-Aplus v primeru, da se zvišanje telesne temperature ponavlja). Pogostnosti zvišane telesne temperature 3. in 4. stopnje, kompliciranega zvišanja telesne temperature, sprejema v bolnišnico zaradi vročinskih resnih neželenih dogodkov posebnega interesa, trajanje vročinskih dogodkov posebnega interesa in pogostnost dokončne ukinitve obeh zdravil zaradi vročinskih dogodkov posebnega interesa (zadnje samo v okviru adjuvantnega zdravljenja) so bile v študijah COMBI-i in COMBI-Aplus manjše kot v študijah COMBI-d, COMBI-v in COMBI-AD. V študiji COMBI-Aplus je bil dosežen primarni cilj opazovanja za združene podatke za zvišanje telesne temperature 3. in 4. stopnje, sprejem v bolnišnico zaradi zvišanja telesne temperature in dokončno ukinitve zdravljenja zaradi zvišanja telesne temperature s skupno stopnjo 8,0 % (95-odstotni IZ: 5,9; 10,6) v primerjavi z 20,0 % (95-odstotni IZ: 16,3; 24,1) pri zgodovinskih kontrolah (študija COMBI-AD).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z dabrafenibom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri melanomu in solidnih malignih tumorjih (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Dabrafenib se absorbira peroralno in mediani čas do najvišje koncentracije v plazmi je 2 uri po odmerku. Povprečna absolutna biološka uporabnost peroralnega dabrafeniba je 95 % (90-odstotni IZ: od 81 do 110 %). Izpostavljenost dabrafenibu ($C_{\max}$ in AUC) se je po uporabi enkratnega odmerka v razponu od 12 do 300 mg povečevala sorazmerno odmerku, po ponavljajočem se odmerjanju dvakrat na dan pa je bil porast manj kot sorazmeren odmerku. Med ponavljajočim se odmerjanjem so opažali zmanjšanje izpostavljenosti, verjetno zaradi indukcije lastne presnove. Razmerje povprečne AUC kopičenja 18. dan/1. dan je bilo 0,73. Po uporabi 150 mg dvakrat na dan so bila geometrična povprečja $C_{\max}$ 1478 ng/mL, AUC(0- τ) 4341 ng*h/mL in koncentracije pred odmerkom (C_{τ}) 26 ng/mL.

Uporaba dabrafeniba s hrano je zmanjšala biološko uporabnost ($C_{\max}$ za 51 % in AUC za 31 %) ter je upočasnila absorpcijo iz kapsul dabrafeniba v primerjavi z uporabo na tešče.

Porazdelitev

Dabrafenib se veže na beljakovine v človeški plazmi in delež vezave je 99,7 %. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi mikroodmerka 46 L.

Biotransformacija

Presnova dabrafeniba poteka predvsem preko CYP2C8 in CYP3A4; nastane hidroksidabrafenib, ki se s CYP3A4 naprej oksidira, s čimer nastane karboksidabrafenib. Karboksidabrafenib se lahko neencimsko dekarboksilira v dezmetildabrafenib. Karboksidabrafenib se izloča v žolču in urinu. Dezmetildabrafenib lahko nastaja tudi v črevesju in se reabsorbira. Dezmetildabrafenib se s CYP3A4 presnovi v oksidativne presnovke. Terminalni razpolovni čas hidroksidabrafeniba je podoben razpolovnemu času matične učinkovine in znaša 10 ur, razpolovna časa karboksi- in dezmetilnega presnovka pa sta daljša (21 do 22 ur). Povprečna razmerja AUC presnovka in izhodne učinkovine po večkratnem odmerjanju so bila: 0,9 za hidroksidabrafenib, 11 za karboksidabrafenib in 0,7 za dezmetildabrafenib. Na podlagi izpostavljenosti, relativne jakosti in farmakokinetičnih lastnosti verjetno h kliničnemu delovanju prispevata tako hidroksi- kot dezmetildabrafenib, medtem ko za delovanje karboksidabrafeniba ni verjetno, da bi bilo pomembno.

Medsebojno delovanje zdravil

Učinki drugih zdravil na dabrafenib

Dabrafenib je substrat humanega P-glikoproteina (P-gp) in humanega BCRP *in vitro*. Vendar ta dva prenašalca le minimalno vplivata na biološko uporabnost in izločanje peroralno apliciranega dabrafeniba, tudi tveganje za klinično pomembno medsebojno delovanje z zaviralci P-gp ali BCRP je majhno. Niti za dabrafenib niti za tri njegove presnovke ni dokazano, da bi bili zaviralci P-gp *in vitro*.

Učinki dabrafeniba na druga zdravila

Čeprav dabrafenib in njegovi presnovki hidroksidabrafenib, karboksidabrafenib in desmetildabrafenib *in vitro* zavirajo humani prenašalec organskih anionov (OAT) 1 in OAT3, ter sta se dabrafenib in njegov desmetilni presnovek pokazala kot zaviralca prenašalca organskih kationov 2 (OCT2) *in vitro*, je tveganje za medsebojno delovanje zdravil zaradi navedenih prenašalcev, glede na klinično izpostavljenost dabrafenibu in njegovim presnovkom, zelo majhno.

Izločanje

Terminalni razpolovni čas dabrafeniba po intravenski uporabi enega samega mikroodmerka je 2,6 ure. Terminalni razpolovni čas dabrafeniba po enem samem peroralnem odmerku je 8 ur, in sicer zaradi absorpcijsko omejenega odstranjevanja po peroralni uporabi ("flip-flop farmakokinetika"). Plazemski očistek po i.v. aplikaciji je 12 l/uro.

Po peroralnem odmerku je glavna pot izločanja dabrafeniba presnova, ki poteka preko CYP3A4 in CYP2C8. Z dabrafenibom povezane snovi se v prvi vrsti izločijo v blato: 71 % peroralnega odmerka so našli v blatu, 23 % odmerka v urinu, in sicer samo v obliki presnovkov.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da blago zvišanje bilirubina in/ali AST (po klasifikaciji NCI [National Cancer Institute]) ne vpliva pomembno na peroralni očistek dabrafeniba. Poleg tega blaga okvara jeter (opredeljena z bilirubinom in AST) ni pomembno vplivala na koncentracijo presnovkov dabrafeniba v plazmi. Podatkov o bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter ni. Ker sta presnova v jetrih in izločanje v žolču glavni poti odstranjevanja dabrafeniba in njegovih presnovkov, je treba dabrafenib le previdno uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Populacijska farmakokinetična analiza kaže, da blaga okvara ledvic ne vpliva na peroralni očistek dabrafeniba. Čeprav je podatkov o zmerni okvari ledvic malo, ti podatki lahko nakazujejo, da ni pomembnega kliničnega vpliva. Podatkov za bolnike s hudo okvaro ledvic ni (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost ne vpliva pomembno na farmakokinetiko dabrafeniba. Starost nad 75 let je bila pomemben napovednik koncentracije karboksi- in dezmetildabrafeniba v plazmi; pri bolnikih v starosti ≥ 75 let je bila izpostavljenost 40 % večja kot pri bolnikih, starih < 75 let.

Telesna masa in spol

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize spol in telesna masa vplivata na peroralni očistek dabrafeniba. Telesna masa vpliva tudi na peroralni volumen porazdelitve in porazdelitveni očistek. Teh farmakokinetičnih razlik niso ocenili kot klinično pomembne.

Rasa

Rezultati populacijske farmakokinetične analize niso pokazali statistično značilnih razlik v farmakokinetiki dabrafeniba med bolniki azijske rase in belci. Za ovrednotenje morebitnega vpliva pripadnosti drugim rasam na farmakokinetiko dabrafeniba ni dovolj podatkov.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika izpostavljenosti dabrafenibu v odmerku, prilagojenem telesni masi, je bila pri mladostnikih znotraj razpona izpostavljenosti, ki so ga opazali pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij kancerogenosti z dabrafenibom niso izvedli. Dabrafenib v testih *in vitro* na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikrojedrnem testu pri glodalcih *in vivo* ni bil mutagen ali klastogen.

V kombiniranih študijah plodnosti samic, zgodnjega embrionalnega ter embriofetalnega razvoja pri podganah se je število rumenih teles v jajčniku pri brejih podganah ob odmerku 300 mg/kg/dan (to je približno 3-kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC) zmanjšalo, ni pa bilo vplivov na estrusni cikel, parjenje ali indekse plodnosti. Ob odmerku 300 mg/kg/dan so opazili razvojno toksičnost, vključno s smrtjo zarodkov, defekti prekatnega pretina in razvojem timusa različnih oblik, ob odmerkih ≥ 20 mg/kg/dan (to je $\geq 0,5$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC) pa zapoznel skeletni razvoj in manjšo telesno maso plodov.

Študij plodnosti samcev z dabrafenibom niso izvedli. Toda v študijah ponavljajočih se odmerkov so pri podganah in psih opazili degeneracijo/deplecijo testisov ($\geq 0,2$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC). Testikularne spremembe so bile pri podganah in psih prisotne tudi še po 4-tedenskem obdobju okrevanja (glejte poglavje 4.6).

Pri psih so (ob ≥ 2 -kratni klinični izpostavljenosti pri človeku na podlagi AUC) ugotovili kardiovaskularne učinke, vključno z degeneracijo/nekrozo in/ali krvavitvami koronarnih arterij, hipertrofijo/krvavitvijo srčne atrioventrikularne zaklopke in atrijsko fibrovaskularno proliferacijo. Pri miših so opazili fokalno arterijsko/perivaskularno vnetje v raznih tkivih, pri podganah pa večjo incidenco jetrne arterijske degeneracije in spontane degeneracije kardiomiocitov z vnetjem (spontana kardiomiopatija) ($\geq 0,5$ -kratna klinična izpostavljenost pri podganah in miših in 0,6-kratna klinična izpostavljenost pri človeku). Pri miših so opazili jetrne učinke, vključno z nekrozo in vnetjem jetrnih celic ($\geq 0,6$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku). Pri več psih so ob odmerkih ≥ 20 mg/kg/dan (≥ 9 -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC) opazili bronhoalveolarno vnetje pljuč, ki ga je spremljalo plitvo in/ali oteženo dihanje.

Pri psih in podganah, ki so prejemale dabrafenib, so opazili reverzibilne hematološke učinke. V študijah, ki so trajale do 13 tednov, so pri psih in podganah opazili zmanjšanje števila retikulocitov

in/ali mase eritrocitov (pri psih ob ≥ 10 -kratni in pri podganah ob 1,4-kratni klinični izpostavljenosti pri človeku).

V študijah juvenilne toksičnosti pri podganah so opazali učinke na rast (krajša dolžina dolgih kosti), ledvično toksičnost (tubularni depoziti, večja incidenca kortikalnih cist in tubularna bazofilija ter reverzibilno zvišanje koncentracije sečnine in/ali kreatinina) in testikularno toksičnost (degeneracija in dilatacija tubulov) ($\geq 0,2$ -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi AUC).

Dabrafenib je bil fototoksičen za mišje fibroblaste v *in vitro* preskusu fototoksičnosti 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake*) in *in vivo* pri odmerkih ≥ 100 mg/kg (> 44 -kratna klinična izpostavljenost pri človeku na podlagi $C_{\max}$) v peroralni študiji fototoksičnosti pri brezdlakavih miših.

Kombinacija s trametinibom

V študiji na psih, ki so jim 4 tedne dajali trametinib in dabrafenib v kombinaciji, so opazali znake gastrointestinalne toksičnosti in zmanjšano število limfatičnih celic v timusu pri izpostavljenostih, ki so bile nižje kot pri psih, ki so jim dajali samo trametinib. Sicer so pri teh psih opazali podobne toksične učinke kot v primerljivih študijah z monoterapijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
koloidni silicijev dioksid

Ovojnica kapsule

rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Črnilo

črni železov oksid (E172)
šelak
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz motno belega polietilena velike gostote (HDPE) s polipropilensko navojno zaporko in sušilom s silicijevim dioksidom.

Ena plastenka vsebuje 28 ali 120 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tafinlar 50 mg trde kapsule

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

Tafinlar 75 mg trde kapsule

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. avgust 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 08. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03. november 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.