

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Tafinlar 50 mg σκληρά καψάκια  
Tafinlar 75mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tafinlar 50 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει dabrafenib mesilate που ισοδυναμεί με 50 mg dabrafenib.

Tafinlar 75 mg σκληρά καψάκια

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει dabrafenib mesilate που ισοδυναμεί με 75 mg dabrafenib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Tafinlar 50 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανή καψάκια σκούρου κόκκινου χρώματος, μήκους περίπου 18 mm, με εντυπωμένα στο περίβλημα του καψακίου τα «GS TEW» και «50 mg».

Tafinlar 75 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανή καψάκια σκούρου ροζ χρώματος, μήκους περίπου 19 mm, με εντυπωμένα στο περίβλημα του καψακίου τα «GS LHF» και «75 mg».

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μελάνωμα

Το dabrafenib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρεσίσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Επικουρική θεραπεία του μελανώματος

Το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib ενδείκνυται για την επικουρική θεραπεία ενήλικων ασθενών με μελάνωμα Σταδίου III με μετάλλαξη BRAF V600, μετά από πλήρη εξαίρεση.

Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC)

Το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με τη μετάλλαξη BRAF V600.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με dabrafenib θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από εκπαιδευμένο ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Πριν τη χορήγηση του dabrafenib, θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί ότι οι ασθενείς έχουν όγκο με τη μετάλλαξη BRAF V600 με τη χρήση μίας έγκυρης εξέτασης.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabrafenib δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου ή NSCLC με BRAF φυσικού τύπου. Ως εκ τούτου, το dabrafenib δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου ή NSCLC με BRAF φυσικού τύπου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του dabrafenib, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με trametinib, είναι 150 mg (δύο καψάκια των 75 mg) δύο φορές την ημέρα (που αντιστοιχούν σε μία συνολική ημερήσια δόση 300 mg). Η συνιστώμενη δόση του trametinib, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib είναι 2 mg άπαξ ημερησίως.

### Διάρκεια της αγωγής

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου να μην υπάρχει πλέον όφελος για τον ασθενή ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. Πίνακα 2). Στην περίπτωση επικουρικής θεραπείας για μελάνωμα, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία για μια περίοδο 12 μηνών εκτός εάν παρουσιαστεί υποτροπή της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

### Δόσεις που έχουν παραληφθεί

Αν παραλειφθεί μία δόση dabrafenib, αυτή δεν πρέπει να ληφθεί αν απομένουν λιγότερο από 6 ώρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Αν παραλειφθεί μία δόση trametinib, όταν το dabrafenib χορηγείται σε συνδυασμό με trametinib, η δόση του trametinib θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο εάν μεσολαβούν περισσότερες από 12 ώρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

### Προσαρμογές της δόσης

Διατίθενται καψάκια dabrafenib σε δύο περιεκτικότητες, 50 mg και 75 mg, για την αποτελεσματική διαχείριση των απαιτήσεων για τροποποίηση της δόσης.

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτήσει την προσωρινή διακοπή της αγωγής, την ελάττωση της δόσης ή τη διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακες 1 και 2).

Δεν συνιστώνται τροποποιήσεις της δόσης ή προσωρινές διακοπές για ανεπιθύμητες ενέργειες καρκινώματος δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (cuSCC) ή νέου πρωτοπαθούς μελανώματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά αν η θερμοκρασία του ασθενούς είναι  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ . Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δοσολογίας εξ' αιτίας της ραγοειδίτιδας για όσο διάστημα αποτελεσματικές τοπικές θεραπείες μπορούν να ελέγξουν την οφθαλμική φλεγμονή. Αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην τοπική οφθαλμική θεραπεία, διακόψτε το dabrafenib έως ότου η οφθαλμική φλεγμονή υποχωρήσει και έπειτα επαναχορηγήστε το dabrafenib σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο (βλ. Παράγραφο 4.4).

Οι συνιστώμενες μειώσεις του δοσολογικού επιπέδου και οι συστάσεις για τις τροποποιήσεις της δόσης αναφέρονται στους Πίνακες 1 και 2 αντίστοιχα.

Πίνακας 1 Συνιστώμενες μειώσεις δοσολογικού επιπέδου

<b>Επίπεδο δόσης</b>	<b>Δόση dabrafenib*</b> Μόνο όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib	<b>Δόση trametinib</b> Σε χρήση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με dabrafenib
Δόση έναρξης	150 mg δύο φορές ημερησίως	2 mg άπαξ ημερησίως
1 <sup>η</sup> μείωση της δόσης	100 mg δύο φορές ημερησίως	1,5 mg άπαξ ημερησίως
2 <sup>η</sup> μείωση της δόσης	75 mg δύο φορές ημερησίως	1 mg άπαξ ημερησίως
3 <sup>η</sup> μείωση της δόσης	50 mg δύο φορές ημερησίως	1 mg άπαξ ημερησίως
Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του dabrafenib κάτω των 50 mg δύο φορές ημερησίως, είτε χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με trametinib. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του trametinib, κάτω του 1 mg άπαξ ημερησίως όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με dabrafenib.		

\*Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib, δοσολογία και τρόπος χορήγησης, για οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία για θεραπεία με μονοθεραπεία trametinib.

Πίνακας 2 Πρόγραμμα τροποποίησης της δόσης με βάση το βαθμό οποιουσδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ)

<b>Βαθμός (CTC-ΑΕ)*</b>	<b>Συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης του dabrafenib:</b> Σε χρήση ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib
Βαθμός 1 ή Βαθμός 2 (Ανεκτή)	Συνεχίστε τη θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις
Βαθμός 2 (Μη ανεκτή) ή Βαθμός 3	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία έως ότου η τοξικότητα καταστεί Βαθμού 0 έως 1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας.
Βαθμός 4	Διακόψτε μόνιμα τη θεραπεία ή διακόψτε τη θεραπεία προσωρινά έως ότου η τοξικότητα καταστεί Βαθμού 0 έως 1 και μειώστε κατά ένα δοσολογικό επίπεδο κατά την επανέναρξη της θεραπείας.

\* Η Ένταση κλινικών ανεπιθύμητων συμβάντων καθορίστηκε με βάση τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTC-ΑΕ) εκδ4.0

Όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες ενός ασθενούς αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, μπορεί να εξετασθεί η εκ νέου κλιμάκωση της δόσης ακολουθώντας τα ίδια δοσολογικά βήματα με την αποκλιμάκωση. Η δόση του dabrafenib δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν παρουσιαστούν σχετιζόμενες με τη θεραπεία τοξικότητες όταν το dabrafenib trametinib, χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib, τότε και οι δύο θεραπείες θα πρέπει ταυτόχρονα να μειώσουν τη δόση τους, να διακοπούν προσωρινά ή οριστικά. Εξαιρέσεις όπου τροποποιήσεις της δόσης είναι απαραίτητες για μία μόνο από τις δύο θεραπείες όπως περιγράφεται παρακάτω για πυρεξία, ραγοειδίτιδα, μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS (που αφορούν κυρίως την trametinib), μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF), απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (RVO), αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED) και διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) / πνευμονίτιδα (που αφορούν κυρίως την trametinib).

Εξαιρέσεις, τροποποίησης της δόσης (όπου είναι απαραίτητη η μείωση της δόσης για μία μόνο από τις δύο θεραπείες) για επιλεγμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις

*Πυρεξία*

Όταν το dabrafenib χρησιμοποιείται μόνο του και σε συνδυασμό με trametinib, η θεραπεία με dabrafenib θα πρέπει να διακόπτεται αν η θερμοκρασία του ασθενούς είναι  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (για καθοδήγηση σχετικά με την τροποποίηση της δόσης δείτε τον Πίνακα 2). Το trametinib θα πρέπει να συνεχιστεί με την ίδια δόση. Η θεραπεία με αντιπυρετικά όπως η ιβουπροφαίνη ή ακεταμινοφαίνη/παρακεταμόλη θα πρέπει να ξεκινήσει. Η χρήση των από του στόματος κορτικοστεροειδών θα πρέπει να εξετάζεται σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες τα αντιπυρετικά είναι ανεπαρκή. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και τα συμπτώματα λοίμωξης και εάν είναι απαραίτητο αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την τοπική πρακτική (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά την υποχώρηση της πυρεξίας το dabrafenib πρέπει να ξαναρχίσει με τις κατάλληλες αντιπυρετικές προφυλάξεις, είτε 1) στο ίδιο επίπεδο δόσης, ή, 2) μειωμένο κατά ένα επίπεδο δόσης εάν ο πυρετός είναι επαναλαμβανόμενος και/ή συνοδεύεται από άλλα σοβαρά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της αφυδάτωσης, υπότασης ή νεφρική ανεπάρκειας.

*Ραγοειδίτιδα*

Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δοσολογίας εξ' αιτίας της ραγοειδίτιδας για όσο διάστημα αποτελεσματικές τοπικές θεραπείες μπορούν να ελέγξουν την οφθαλμική φλεγμονή. Αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην τοπική οφθαλμική θεραπεία, το dabrafenib θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου η οφθαλμική φλεγμονή υποχωρήσει και έπειτα το dabrafenib θα πρέπει να επαναχορηγείται σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib. (βλ. παράγραφο 4.4).

*Μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS*

Λάβετε υπόψη το οφέλη και τους κινδύνους πριν τη συνέχιση της θεραπείας με dabrafenib σε ασθενείς με μη δερματική κακοήθεια θετική στη μετάλλαξη RAS. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib.

*Μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) /Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας*

Εάν το dabrafenib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib και η απόλυτη μείωση του LVEF είναι  $>10\%$  σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς και το κλάσμα εξώθησης είναι κάτω του οριζόμενου από τους επιστημονικούς θεσμούς κατώτατου φυσιολογικού ορίου (LLN) παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib (βλ. παράγραφο 4.2) για οδηγίες τροποποίησης της δόσης του trametinib. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του dabrafenib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib.

*Απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO) και Αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED)*

Εάν οι ασθενείς αναφέρουν νέες οπτικές διαταραχές όπως μειωμένη κεντρική όραση, θαμπή όραση, η απώλεια της όρασης οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια λήψης της θεραπείας συνδυασμού dabrafenib και trametinib, παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib (βλ. παράγραφο 4.2) για οδηγίες τροποποίησης της δόσης του trametinib. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του dabrafenib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib για επιβεβαιωμένα περιστατικά RVO ή RPED.

*Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα*

Σε ασθενείς με πιθανολογούμενη ILD ή πνευμονίτιδα, που λαμβάνουν θεραπεία με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που εμφανίζουν νέα ή επιδεινούμενα πνευμονικά συμπτώματα και ευρήματα που περιλαμβάνουν βήχα, δύσπνοια, υποξία, υπεζωκοτική συλλογή ή διηθήσεις, των οποίων η κλινική διερεύνηση εκκρεμεί, παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib (βλ. παράγραφο 4.2) για οδηγίες τροποποίησης της δόσης του trametinib. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του dabrafenib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib σε περιπτώσεις ILD ή πνευμονίτιδας.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παράγραφο 5.2). Το dabrafenib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και η πιθανή ανάγκη για προσαρμογή της δόσης δεν μπορεί να καθοριστεί (βλ. παράγραφο 5.2). Ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική απέκκριση αποτελούν τις βασικές οδούς αποβολής του dabrafenib και των μεταβολιτών του και οι ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να υπόκεινται σε αυξημένη έκθεση. Το dabrafenib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Μη Καυκάσιοι ασθενείς*

Έχουν συλλεχθεί περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του dabrafenib σε μη Καυκάσιους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του dabrafenib μεταξύ των Ασιατών και Καυκάσιων ασθενών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης dabrafenib σε Ασιάτες ασθενείς.

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς ηλικίας >65 ετών.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dabrafenib σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα. Μελέτες σε νεαρά ζώα έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις του dabrafenib που δεν έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικα ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### Τρόπος χορήγησης

Το Tafinlar προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με νερό. Δεν θα πρέπει να μασώνται ή να θρυμματίζονται και δεν θα πρέπει να αναμιγνύονται με τροφές ή υγρά λόγω της χημικής αστάθειας του dabrafenib

Συνιστάται η δόση του dabrafenib να λαμβάνεται σε παρόμοια ώρα κάθε ημέρα, αφήνοντας ένα διάστημα περίπου 12 ωρών μεταξύ των δόσεων. Όταν το dabrafenib και το trametinib λαμβάνονται σε συνδυασμό, η ημερήσια δόση του trametinib θα πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε ημέρα είτε με την πρωινή είτε με την βραδινή δόση του dabrafenib.

Το dabrafenib θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα πριν, ή 2 ώρες μετά από γεύμα.

Σε περίπτωση εμέτου από τον ασθενή μετά τη λήψη του dabrafenib, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει εκ νέου τη δόση και θα πρέπει να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του dabrafenib για πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χορήγησης όταν χορηγείται σε συνδυασμό με dabrafenib.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν το dabrafenib χορηγείται σε συνδυασμό με trametinib, θα πρέπει να συμβουλευέστε την ΠΧΠ του trametinib πριν από την έναρξη της θεραπείας. Για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με trametinib, παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib.

##### Εξέταση BRAF V600

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabrafenib δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου ή NSCLC φυσικού τύπου και, ως εκ τούτου, το dabrafenib δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μελάνωμα με BRAF φυσικού τύπου ή NSCLC φυσικού τύπου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

##### Dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib σε ασθενείς με μελάνωμα οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη υπό αναστολέα BRAF

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό του dabrafenib με trametinib οι οποίοι είχαν παρουσιάσει εξέλιξη υπό προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού θα είναι χαμηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1). Ως εκ τούτου, άλλες θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξετάζονται πριν από τη θεραπεία με το συνδυασμό σε αυτόν τον πληθυσμό που έχει προηγουμένως λάβει σε αγωγή με αναστολέα του BRAF. Η αλληλουχία των θεραπειών μετά από εξέλιξη υπό θεραπεία με έναν αναστολέα BRAF δεν έχει καθιερωθεί.

##### Νέες κακοήθειες

Μπορεί να εμφανισθούν νέες δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες όταν dabrafenib το χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το trametinib

##### Δερματικές κακοήθειες

###### *Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (cuSCC)*

Περιστατικά (cuSCC) (περιλαμβανομένου του κερατοανοθήματος) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με dabrafenib μόνο ή σε συνδυασμό με trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές μελέτες Φάσης III MEK115306 και MEK116513 σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα, cuSCC εμφανίστηκε στο 10% (22/2111) των ασθενών που έλαβαν dabrafenib ως μονοθεραπεία και στο 18% (63/349) των ασθενών που έλαβαν vemurafenib ως μονοθεραπεία. Στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας των ασθενών με μελάνωμα και προχωρημένο NSCLC, cuSCC εμφανίστηκε στο 2% (19/1076) των ασθενών που έλαβαν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση ως την πρώτη εμφάνιση του cuSCC στη μελέτη MEK115306 ήταν 223 ημέρες (εύρος 56-510 ημέρες) στο σκέλος της συνδυασμού και 60 ημέρες (εύρος 9-653 ημέρες) στο σκέλος της μονοθεραπείας dabrafenib. Στη μελέτη Φάσης III BRF115532 (COMBI-AD) στην επικουρική θεραπεία του μελανώματος, 1% (6/435) των ασθενών που ελάμβαναν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib σε σύγκριση με 1% (5/432) των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν cuSCC. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση cuSCC στο σκέλος συνδυασμού της επικουρικής θεραπείας ήταν περίπου 18 εβδομάδες και 33 εβδομάδες στο σκέλος εικονικού φαρμάκου.

Συνιστάται η πραγματοποίηση δερματολογικής εξέτασης πριν από την έναρξη της θεραπείας με το dabrafenib, μηνιαίως για όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για έξι μήνες μετά τη θεραπεία για το cuSCC. Η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται για 6 μήνες μετά τη διακοπή του dabrafenib ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Οι περιπτώσεις cuSCC θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με δερματολογική εξαίρεση και η θεραπεία με το dabrafenib ή, εάν λαμβάνεται σε συνδυασμό, με dabrafenib και trametinib θα πρέπει να συνεχίζεται χωρίς καμία προσαρμογή της δόσης. Θα πρέπει να δίδεται στους ασθενείς η οδηγία να ενημερώνουν άμεσα το γιατρό τους επί εμφάνισης νέων βλαβών.

### Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα

Νέα πρωτοπαθή μελανώματα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που ελάμβαναν dabrafenib. Σε κλινικές μελέτες στο μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα, οι περιπτώσεις αυτές διαπιστώθηκαν εντός των πρώτων 5 μηνών της λήψης dabrafenib ως μονοθεραπεία. Περιστατικά νέου πρωτοπαθούς μελανώματος μπορούν να αντιμετωπισθούν με εξαίρεση και δεν απαιτούν τροποποίηση της θεραπείας. Η παρακολούθηση για δερματικές βλάβες θα πρέπει να γίνεται όπως περιγράφεται και για το cuSCC.

### Μη δερματικές κακοήθειες

*In vitro* πειράματα έχουν δείξει παράδοση ενεργοποίηση της μεταγωγής σημάτων από την ενεργοποιούμενη από μιτογόνα πρωτεϊνική κινάση (κινάση MAP) σε κύτταρα με BRAF φυσικού τύπου με μεταλλάξεις RAS όταν εκτίθεται σε αναστολείς του BRAF. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο μη δερματικών κακοηθειών με την έκθεση στο dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.8) όταν υπάρχουν μεταλλάξεις του RAS. Κακοήθειες που σχετίζονται με το RAS έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες, τόσο μαζί με άλλον αναστολέα του BRAF (χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία και μη δερματικό SCC κεφαλής και τραχήλου) όσο και με τη μονοθεραπεία με το dabrafenib (αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος), αδενοκαρκίνωμα του χοληφόρου πόρου) και το συνδυασμό του dabrafenib με τον αναστολέα του MEK trametinib (ορθοκολικός καρκίνος, καρκίνος του παγκρέατος).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση της κεφαλής και του τραχήλου κατ' ελάχιστον με οπτική επισκόπηση του στοματικού βλεννογόνου και ψηλάφηση των λεμφαδένων, καθώς και με αξονική τομογραφία (CT) θώρακα/κοιλίας. Στη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις, κάτι που ενδέχεται να περιλαμβάνει εξέταση της κεφαλής και του τραχήλου κάθε 3 μήνες και CT θώρακα/κοιλίας κάθε 6 μήνες. Συνιστώνται εξετάσεις του πρωκτού και εξετάσεις της πύελου πριν από και στο τέλος της θεραπείας ή όταν θεωρείται ότι υπάρχει κλινική ένδειξη. Πλήρες αιμοδιάγραμμα και βιοχημικές εξετάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Τα οφέλη και ο κίνδυνος πριν από τη χορήγηση του dabrafenib σε ασθενείς που είχαν στο παρελθόν ή έχουν επί του παρόντος καρκίνο που σχετίζεται με μεταλλάξεις RAS θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib εξαιτίας θετικών στη μετάλλαξη RAS κακοηθειών όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib.

Μετά τη διακοπή του dabrafenib, η παρακολούθηση για μη δερματικές δευτεροπαθείς/υποτροπιάζουσες κακοήθειες θα πρέπει να συνεχίζεται για έως 6 μήνες ή έως την έναρξη άλλης αντινεοπλασματικής θεραπείας. Τα παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές πρακτικές.

### Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας και θανατηφόρων αιμορραγιών, έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το συνδυασμό dabrafenib με trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του trametinib (βλ. παράγραφο 4.4) για επιπλέον πληροφορίες.

### Οπτική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που περιλαμβάνουν ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα και/ή ιρίτιδα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με dabrafenib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με trametinib. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για σημεία και συμπτώματα ως προς την όραση (όπως αλλαγή στην όραση, φωτοφοβία και πόνος του οφθαλμού) ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία.



Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δοσολογίας για όσο διάστημα αποτελεσματικές τοπικές θεραπείες μπορούν να ελέγξουν την οφθαλμική φλεγμονή. Αν η ραγοειδίτιδα δεν ανταποκρίνεται στην τοπική οφθαλμική θεραπεία, διακόψτε το dabrafenib έως ότου η οφθαλμική φλεγμονή υποχωρήσει και έπειτα επαναχορηγήστε το dabrafenib σε δόση μειωμένη κατά ένα επίπεδο. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib μετά από διάγνωση ραγοειδίτιδας.

RPED και RVO μπορεί να παρουσιαστούν με το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του dabrafenib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib μετά από διάγνωση RVO ή RPED.

### Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με dabrafenib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Στο 1% των ασθενών σε κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία dabrafenib, σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά ταυτοποιήθηκαν οριζόμενα ως πυρετός που συνοδεύεται από σοβαρή ρίγη, αφυδάτωση, υπόταση ή / και οξεία νεφρική ανεπάρκεια προνεφρικής αιτιολογίας σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη (βλ. παράγραφο 4.8). Η έναρξη αυτών των σοβαρών μη λοιμωδών εμπύρετων περιστατικών συνέβαινε χαρακτηριστικά μέσα στον πρώτο μήνα της μονοθεραπείας με dabrafenib. Οι ασθενείς με σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά ανταποκρίθηκαν καλά σε διακοπή της δόσης και/ή μείωση της δόσης και υποστηρικτική φροντίδα.

Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της πυρεξίας αυξάνονται με τη θεραπεία συνδυασμού. Στο σκέλος θεραπείας συνδυασμού της μελέτης MEK115306 σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα πυρεξία αναφέρθηκε στο 57% (119/209) των ασθενών με 7% Βαθμού 3, σε σύγκριση με το σκέλος μονοθεραπείας με dabrafenib με 33% (69/211) των ασθενών να αναφέρουν πυρεξία, το 2% Βαθμού 3. Στη μελέτη Φάσης III BR113928 σε ασθενείς με προχωρημένο NSCLC η επίπτωση και η βαρύτητα της πυρεξίας αυξήθηκαν ελαφρά όταν το dabrafenib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με trametinib (48%, 3% Βαθμού 3) σε σύγκριση με μονοθεραπεία με dabrafenib (39%, 2% Βαθμού 3). . Στη μελέτη Φάσης III BR115532 στην επικουρική θεραπεία του μελανώματος, η επίπτωση και η βαρύτητα της πυρεξίας ήταν υψηλότερες στο σκέλος θεραπείας με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (67%. 6% Βαθμού 3/4) συγκρινόμενες με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου(15%. <1% Βαθμού 3).

Για τους ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα που έλαβαν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib και αναπτύχθηκε πυρεξία, περίπου τα μισά από τα πρώτα περιστατικά πυρεξίας συνέβησαν κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών που παρουσίασαν 3 ή περισσότερα περιστατικά.

Η θεραπεία με dabrafenib θα πρέπει να διακόπτεται αν η θερμοκρασία του ασθενούς είναι  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (παρακαλούμε ανατρέξτε στον Πίνακα 2 για καθοδήγηση σχετικά με την τροποποίηση της δόσης). Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης. Το dabrafenib μπορεί να ξαναρχίσει μόλις ο πυρετός υποχωρήσει με κατάλληλη προφύλαξη χρησιμοποιώντας μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα ή παρακεταμόλη. Η χρήση των από του στόματος κορτικοστεροειδών θα πρέπει να εξετάζεται σε εκείνες τις περιπτώσεις στις οποίες τα αντιπυρετικά είναι ανεπαρκή. Αν ο πυρετός συνδέεται με άλλα σοβαρά σημεία ή συμπτώματα, dabrafenib πρέπει να ξεκινά εκ νέου σε μειωμένη δόση αφού ο πυρετός υποχωρήσει και όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.2). Δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσης του trametinib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με dabrafenib.

### Μείωση LVEF/Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Έχει αναφερθεί ότι το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib μειώνει το LVEF (βλ. παράγραφο 4.8) Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib για περισσότερες πληροφορίες (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης του dabrafenib όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib.

### Νεφρική ανεπάρκεια

Νεφρική ανεπάρκεια διαπιστώθηκε σε <1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dabrafenib και σε ≤ 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Οι παρατηρηθείσες περιπτώσεις γενικά συσχετίστηκαν με πυρεξία και αφυδάτωση και ανταποκρίθηκαν καλά στην προσωρινή διακοπή της δόσης και στα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Έχει αναφερθεί κοκκιωματώδης νεφρίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά ως προς την κρεατινίνη ορού ενόσω βρίσκονται υπό θεραπεία. Αν η κρεατινίνη αυξάνεται, ενδέχεται να χρειαστεί να διακοπεί προσωρινά το dabrafenib σύμφωνα με την κλινική ένδειξη. Το dabrafenib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως κρεατινίνη >1,5 x ULN) και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να δίδεται προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ηπατικά συμβάντα

Έχουν αναφερθεί ηπατικά ανεπιθύμητα συμβάντα σε κλινικές μελέτες με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Συνιστάται παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib κάθε τέσσερις εβδομάδες για 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με trametinib. Η ηπατική παρακολούθηση μπορεί να συνεχιστεί μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib για περισσότερες πληροφορίες.

### Υπέρταση

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib σε ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.8). Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib για περισσότερες πληροφορίες.

### Διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD)/Πνευμονίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονίτιδας ή ILD σε κλινικές μελέτες με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib παράγραφος 4.4 για περισσότερες πληροφορίες. Αν το dabrafenib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib τότε η θεραπεία με dabrafenib μπορεί να συνεχίζεται με την ίδια δόση.

### Εξάνθημα

Έχει παρατηρηθεί εξάνθημα σε περίπου 24% των ασθενών σε κλινικές μελέτες όπου το dabrafenib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων ήταν Βαθμού 1 ή 2 και δεν απαιτήθηκε διακοπή ή μείωση της δόσης. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib παράγραφος 4.4 για περισσότερες πληροφορίες.

### Ραβδομύλωση

Ραβδομύλωση έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib παράγραφος 4.4 για περισσότερες πληροφορίες.

### Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σε <1% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με dabrafenib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με trametinib σε κλινικές μελέτες στο μη εξαιρετικό ή μεταστατικό μελάνωμα και περίπου στο 4% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib στην κλινική μελέτη στον NSCLC. Ένα από τα συμβάματα παρουσιάστηκε την πρώτη ημέρα της χορήγησης dabrafenib σε έναν ασθενή με μεταστατικό μελάνωμα και υποτροπίασε μετά από επαναπρόκληση σε μειωμένη δόση. Στη μελέτη επικουρικής θεραπείας του μελανώματος, η παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε σε <1% (1/435) των ασθενών που ελάμβαναν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib και σε κανέναν από τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Το ανεξήγητο κοιλιακό άλγος θα πρέπει να διερευνάται άμεσα, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αμυλάσης και της λιπάσης ορού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν ξαναρχίζουν το dabrafenib μετά από ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας.

#### Θρόμβωση εν τω βάθει φλεβών/Πνευμονική εμβολή

Πνευμονική εμβολή ή θρόμβωση εν τω βάθει φλέβας μπορεί να παρουσιαστεί όταν το dabrafenib χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης, όπως δύσπνοια, πόνο στο στήθος, ή το βραχίονα ή πρήξιμο στα πόδια, θα πρέπει να αναζητήσουν αμέσως ιατρική φροντίδα. Σε απειλητική για τη ζωή πνευμονική εμβολή να διακόπτεται μόνιμα το trametinib και το dabrafenib.

#### Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Περιστατικά σοβαρών δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών (SCARS), περιλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens Johnson και της φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS), τα οποία μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή ή θανατηφόρα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με συνδυασμό dabrafenib/trametinib. Πριν από την έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά των SCARS, το dabrafenib και το trametinib θα πρέπει να διακόπτονται.

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

Κολίτιδα και διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα, που συμπεριελάμβαναν θανατηφόρα κατάληξη, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (βλ. παράγραφο 4.8). Παρακαλούμε αναφερθείτε στην ΠΧΠ του trametinib για επιπλέον πληροφορίες (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο dabrafenib

Το dabrafenib είναι υπόστρωμα των CYP2C8 και CYP3A4. Οι δυνητικοί επαγωγείς αυτών των ενζύμων θα πρέπει να αποφεύγονται όταν είναι δυνατό καθώς οι παράγοντες αυτοί ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Επιδράσεις του dabrafenib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το dabrafenib είναι επαγωγέας μεταβολικών ενζύμων τα οποία ενδέχεται να οδηγήσουν σε απώλεια της αποτελεσματικότητας πολλών συχνά χρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παραδείγματα στην παράγραφο 4.5). Μία ανασκόπηση των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται (drug utilisation review -DUR) είναι, ως εκ τούτου, σημαντική όταν αρχίζει η θεραπεία με dabrafenib. Η ταυτόχρονη χρήση του dabrafenib με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν ευαίσθητα υποστρώματα συγκεκριμένων μεταβολικών ενζύμων ή μεταφορέων (βλ. παράγραφο 4.5) θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται αν δεν είναι εφικτή η παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και η προσαρμογή της δόσης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση dabrafenib και βαρφαρίνης ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της έκθεσης στη βαρφαρίνη. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή και συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση με το Διεθνές Ομαλοποιημένο Κλάσμα (INR) όταν το dabrafenib χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με βαρφαρίνη και κατά τη διακοπή του dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του dabrafenib με διγοξίνη οδηγεί σε μείωση της έκθεσης στη διγοξίνη. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή και συνιστάται επιπρόσθετη παρακολούθηση της διγοξίνης όταν η διγοξίνη (υπόστρωμα ενός μεταφορέα) χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με dabrafenib και κατά τη διακοπή του dabrafenib (βλ. παράγραφο 4.5).

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο dabrafenib

Το dabrafenib αποτελεί υπόστρωμα των μεταβολικών ενζύμων CYP2C8 και CYP3A4, ενώ οι δραστικοί μεταβολίτες υδροξυ-dabrafenib και απομεθυλο-dabrafenib είναι υποστρώματα του CYP3A4. Για το λόγο αυτό, τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ισχυροί αναστολείς ή επαγωγείς του CYP2C8 ή του CYP3A4 είναι πιθανό να αυξήσουν ή να μειώσουν, αντίστοιχα, τις συγκεντρώσεις του dabrafenib. Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικοί παράγοντες κατά τη χορήγηση του dabrafenib όταν είναι δυνατό. Πρέπει να δίδεται προσοχή αν μαζί με το dabrafenib χορηγούνται ισχυροί αναστολείς (π.χ. κετοконаζόλη, γεμφιβροζίλη, νεφαζοδόνη, κλαριθρομυκίνη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελιθρομυκίνη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, αταζαναβίρη). Αποφύγετε τη συγχορήγηση του dabrafenib με ισχυρούς επαγωγείς (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)) του CYP2C8 ή του CYP3A4.

Η εφάπαξ χορήγηση 400 mg κετοκοναζόλης ημερησίως (αναστολέας του CYP3A4) σε συνδυασμό με dabrafenib 75 mg δις ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της AUC και της  $C_{max}$  του dabrafenib κατά 71% και 33% αντίστοιχα, σε σχέση με τη δις ημερησίως χορήγηση 75 mg dabrafenib μεμονωμένα. Η συγχορήγηση οδήγησε σε αυξήσεις της AUC του υδροξυ- και απομεθυλο-dabrafenib (αυξήσεις κατά 82% και 68%, αντίστοιχα). Μία μείωση της AUC κατά 16% σημειώθηκε για το καρβοξυ-dabrafenib.

Η δις ημερησίως χορήγηση 600 mg γεμφιβροζίλης (αναστολέας του CYP2C8) σε συνδυασμό με dabrafenib 75 mg δις ημερησίως, είχε ως αποτέλεσμα την κατά 47% αύξηση της AUC του dabrafenib αλλά δεν μετέβαλε την  $C_{max}$  του dabrafenib σε σχέση με τη δις ημερησίως χορήγηση 75 mg dabrafenib μεμονωμένα. Η γεμφιβροζίλη δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη συστηματική έκθεση στους μεταβολίτες του dabrafenib ( $\leq 13\%$ ).

Η χορήγηση της ριφαμπίνης (ενός επαγωγέα του CYP3A4/CYP2C8) 600 mg άπαξ ημερησίως με dabrafenib 150 mg δις ημερησίως είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση στην  $C_{max}$  επαναλαμβανόμενης δόσης του dabrafenib (27%) και στην AUC (34%). Δεν παρατηρήθηκε σχετική αλλαγή στην AUC για την hydroxy-dabrafenib. Υπήρξε αύξηση της AUC κατά 73% για την carboxy-dabrafenib και μείωση της AUC κατά 30% για την desmethyl-dabrafenib.

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων dabrafenib 150 mg δις ημερησίως και του παράγοντα αύξησης του pH rabeprazole 40 mg άπαξ ημερησίως οδήγησε σε αύξηση της AUC κατά 3% και μείωση της  $C_{max}$  του dabrafenib κατά 12%. Αυτές οι αλλαγές στην AUC και στη  $C_{max}$  του dabrafenib δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές. Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβάλλουν το pH της ανώτερης γαστρεντερικής οδού (GI) (π.χ. αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ανταγωνιστές υποδοχέα H<sub>2</sub>, αντιόξινα) δεν αναμένεται να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του dabrafenib.

### Επίδραση του dabrafenib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το dabrafenib είναι ένας ενζυμικός επαγωγέας και αυξάνει τη σύνθεση ενζύμων που μεταβολίζουν φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των CYP3A4, CYP2Cs και CYP2B6 και ενδέχεται να αυξήσει τη σύνθεση των μεταφορέων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από αυτά τα ένζυμα στο πλάσμα και ενδέχεται να επηρεάσει μερικά μεταφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Η ελάττωση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ή ελάττωση της κλινικής επίδρασης αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Υπάρχει, επίσης, κίνδυνος αυξημένου σχηματισμού δραστικών μεταβολιτών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Στα ένζυμα που ενδέχεται να επαχθούν περιλαμβάνονται το CYP3A στο ήπαρ και στο έντερο, το CYP2B6, το CYP2C8, το CYP2C9, το CYP2C19 και τα UGT (ένζυμα σύζευξης γλυκουρονιδίων). Η πρωτεΐνη μεταφοράς Pgp ενδέχεται, επίσης, να επαχθεί όπως και άλλοι μεταφορείς, π.χ. οι MRP-2. Η επαγωγή των OATP1B1/1B3 και BCRP δεν είναι πιθανή σύμφωνα με παρατηρήσεις από μια κλινική μελέτη με ροσουβαστατίνη.

*In vitro*, το dabrafenib επήγαγε δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των CYP2B6 και CYP3A4. Σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, η  $C_{max}$  και η AUC της χορηγούμενης από του στόματος μιδαζολάμης (ενός υποστρώματος του CYP3A4) μειώθηκαν κατά 47% και 65% αντίστοιχα με τη συγχορήγηση της επαναληπτικής δόσης του dabrafenib.

Η δις ημερησίως χορήγηση 150 mg dabrafenib και βαρφαρίνης είχε ως αποτέλεσμα την κατά 37% και 33% μείωση της AUC της S- και R- βαρφαρίνης αντίστοιχα, σε σχέση με τη χορήγηση της βαρφαρίνης μεμονωμένα. Η  $C_{max}$  της S- και R-βαρφαρίνης αυξήθηκε κατά 18% και 19%.

Αναμένονται αλληλεπιδράσεις με πολλά φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται μέσω του μεταβολισμού ή της ενεργού μεταφοράς. Αν η θεραπευτική τους δράση έχει μεγάλη σημασία για τον ασθενή και οι προσαρμογές της δόσης δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εύκολα με βάση την παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας ή των συγκεντρώσεων στο πλάσμα, αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αποφεύγονται ή να χρησιμοποιούνται με προσοχή. Υπάρχει η υποψία ότι ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης μετά από χορήγηση παρακεταμόλης είναι υψηλότερος σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα με επαγωγείς ενζύμων.

Ο αριθμός των φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζονται αναμένεται να είναι μεγάλος. Ωστόσο, το μέγεθος της αλληλεπίδρασης θα ποικίλει. Στις ομάδες των φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να επηρεαστούν συμπεριλαμβάνονται ενδεικτικά:

- Αναλγητικά (π.χ. φαιτανύλη, μεθαδόνη)
- Αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, δοξυκυκλίνη)
- Αντικαρκινικοί παράγοντες (π.χ. καμπαζιταξέλη)
- Αντιπηκτικά (π.χ. ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη βλ. παράγραφο 4.4)
- Αντιεπιληπτικά (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, βαλπροϊκό οξύ)
- Αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη)
- Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. διλτιαζέμη, φελοδιπίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, βεραπαμίλη)
- Καρδιακές γλυκοσίδες (π.χ. διγοξίνη, βλ. παράγραφο 4.4)
- Κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη)
- Αντιικά HIV (π.χ. αμπρεναβίρη, αταζαναβίρη, δαρουναβίρη, δελαβιρδίνη, εφαβιρένζη, φουσαμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη, νελφιναβίρη, σακιναβίρη, τιπραναβίρη)
- Ορμονικά αντισυλληπτικά (βλ. παράγραφο 4.6)
- Υπνωτικά (π.χ. διαζεπάμη, μιδαζολάμη, ζολπιδέμη)
- Ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus)
- Στατίνες που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη)

Η έναρξη της επαγωγής είναι πιθανό να συμβεί 3 ημέρες μετά την επαναληπτική χορήγηση του dabrafenib. Με τη διακοπή του dabrafenib η υποχώρηση της επαγωγής είναι σταδιακή, οι συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων που είναι ευαίσθητα στα CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19, της UDP γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) και των υποστρωμάτων των μεταφορέων (π.χ. Pgp ή MRP-2) ενδέχεται να αυξηθούν και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τοξικότητα, ενώ η δόση αυτών των παραγόντων μπορεί να χρειαστεί να ρυθμιστεί.

*In vitro*, το dabrafenib είναι ένας μηχανιστικός αναστολέας του CYP3A4. Για αυτό, ενδέχεται να παρατηρηθεί παροδική αναστολή του CYP3A4 κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας.

#### Επιδράσεις του dabrafenib στα συστήματα μεταφοράς ουσιών

Το dabrafenib είναι ένας *in vitro* αναστολέας του ανθρώπινου πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 και BCRP. Μετά από συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3 και BCRP) με επαναλαμβανόμενη δόση dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως σε 16 ασθενείς η  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης αυξήθηκε κατά 2,6 φορές ενώ η AUC άλλαξε μόνο ελάχιστα (αύξηση 7%). Η αυξημένη  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης δεν είναι πιθανό να έχει κλινική σημασία.

### Συνδυασμός με trametinib

Η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης trametinib 2 mg άπαξ ημερησίως και dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως δεν κατέληξε σε κλινικά σημαντικές αλλαγές στη  $C_{max}$  και την AUC του trametinib ή του dabrafenib με αυξήσεις 16 και 23% στην  $C_{max}$  και AUC του dabrafenib αντίστοιχα. Υπολογίσθηκε κατ' εκτίμηση χρησιμοποιώντας μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, μία μικρή μείωση στην βιοδιαθεσιμότητα του trametinib, που αντιστοιχεί σε μείωση του AUC κατά 12%, όταν το trametinib χορηγείται σε συνδυασμό με dabrafenib, ένα επαγωγέα του CYP3A4.

Όταν το dabrafenib χορηγείται σε συνδυασμό με trametinib ανατρέξτε στην καθοδήγηση για τις αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που βρίσκονται στις παραγράφους 4.4 και 4.5 των ΠΧΠ των dabrafenib και trametinib.

### Επίδραση της τροφής στο dabrafenib

Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το dabrafenib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από το γεύμα λόγω της επίδρασης της τροφής στην απορρόφηση του dabrafenib (βλ. παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενηλίκους.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 2 εβδομάδες μετά από τη διακοπή του dabrafenib και 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του trametinib όταν χορηγείται σε συνδυασμό με dabrafenib. Το dabrafenib ενδέχεται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος ή κάθε συστημικής οδού ορμονικών αντισυλληπτικών και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μία εναλλακτική μέθοδος αντισύλληψης, όπως μια μέθοδος φραγμού (βλ. παράγραφο 4.5).

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση του dabrafenib σε εγκύους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα και τοξικότητα στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, που συμπεριλαμβάνει τερατογόνες επιδράσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Το dabrafenib δεν θα πρέπει να χορηγείται σε εγκύους γυναίκες εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του πιθανού κινδύνου για το έμβρυο. Αν η ασθενής μείνει έγκυος ενόσω λαμβάνει το dabrafenib, θα πρέπει να ενημερωθεί για την πιθανότητα βλάβης στο έμβρυο. Παρακαλούμε δείτε την ΠΧΠ του trametinib (βλ. παράγραφο 4.6) όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το dabrafenib απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επειδή πολλά φαρμακευτικά προϊόντα απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τα παιδιά που θηλάζουν. Θα πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή το dabrafenib, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

## Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σε ανθρώπους για το dabrafenib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib. Το dabrafenib μπορεί να διαταράξει την ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα καθώς έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες επιδράσεις στα αρσενικά και θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν dabrafenib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib θα πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για μειωμένη σπερματογένεση, η οποία μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib (βλ. παράγραφο 4.6) όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με trametinib.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το dabrafenib έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση των ασθενών και το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του dabrafenib θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την αξιολόγηση της ικανότητάς τους να εκτελούν δραστηριότητες που απαιτούν κρίση, και κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα κόπωσης και οφθαλμικών προβλημάτων που επηρεάζουν αυτές τις δραστηριότητες.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια της μονοθεραπείας με dabrafenib βασίζεται στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας από πέντε κλινικές μελέτες, τις BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, και BRF112680, που περιελάμβαναν 578 ασθενείς με μη εξαιρετικό ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600 οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 15\%$ ) που αναφέρθηκαν για το dabrafenib ήταν υπερκεράτωση, κεφαλαλγία, πυρεξία, αρθραλγία, κόπωση, ναυτία, θήλωμα, αλωπεκία, εξάνθημα και έμετος.

Η ασφάλεια του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib έχει αξιολογηθεί στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας 1076 ασθενών με μη εξαιρετικό ή μεταστατικό μελάνωμα με τη μετάλλαξη BRAF V600, μελάνωμα Σταδίου III με μετάλλαξη BRAF V600 μετά από πλήρη εξαίρεση (επικουρική θεραπεία) και προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως και trametinib 2 mg ημερησίως. Από αυτούς τους ασθενείς οι 559 έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό για θετικό σε μετάλλαξη BRAF V600 μελάνωμα σε δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες Φάσης III, τις MEK115306 (COMBI-d) και MEK116513 (COMBI-v), 435 έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό στην επικουρική θεραπεία του μελανώματος Σταδίου III με μετάλλαξη BRAF V600 μετά από πλήρη εξαίρεση σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη Φάσης III την BRF115532 (COMBI-AD) και 82 έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό για θετικό σε μετάλλαξη BRAF V600 NSCLC σε μία μη-τυχαιοποιημένη, πολλαπλών κοορτών μελέτη Φάσης II BRF113928 (βλ. παράγραφο 5.1).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επίπτωση  $\geq 20\%$ ) για το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib ήταν: πυρεξία, κόπωση, ναυτία, ρίγη, πονοκέφαλος, διάρροια, έμετος, αρθραλγία και εξάνθημα.

#### Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται παρακάτω κατά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA κατά σειρά συχνότητας, σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας της μονοθεραπείας με dabrafenib στις μελέτες BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, και BRF112680 (n=578)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Καλοήθη, κακοήθη και μη προσδιορισμένα νεοπλάσματα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Πολύ συχνή	Θήλωμα
	Συχνή	Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο
		Σμηγματοροϊκή κεράτωση
		Ακροχορδώνας (δερματικά οζίδια)
Όχι συχνή	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα	
Όχι συχνή	Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνή	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνή	Μειωμένη όρεξη
	Συχνή	Υποφωσφαταιμία Υπεργλυκαιμία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνή	Κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνή	Ραγοειδίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνή	Βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνή	Ναυτία
		Έμετος
		Διάρροια
	Συχνή	Δυσκοιλιότητα
Όχι συχνή	Παγκρεατίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού	Πολύ συχνή	Υπερκεράτωση
		Αλωπεκία
		Εξάνθημα
		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
	Συχνή	Ξηροδερμία
		Κνησμός
		Ακτινική κεράτωση
		Βλάβη δέρματος
		Ερύθημα
Όχι συχνή	Φωτοευαισθησία Υποδερματίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνή	Αρθραλγία
		Μυαλγία
		Άλγος στα άνω και κάτω άκρα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνή	Νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
		Νεφρίτιδα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνή	Πυρεξία
		Κόπωση
		Ρίγη
	Συχνή	Εξασθένιση Γριπώδης συνδρομή



Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib στις μελέτες MEK115306, MEK116513<sup>α</sup>, BRF113928, και BRF115532 (n=1076)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα
	Συχνές	Ουρολοίμωξη
		Κυτταρίτιδα
		Θυλακίτιδα
		Παρουχία
Εξάνθημα φλυκταινώδες		
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα(περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Συχνές	Δερματικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα <sup>β</sup>
		Θήλωμα <sup>γ</sup>
		Σμηγματοροϊκή κεράτωση
	Όχι συχνές	Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα <sup>δ</sup>
Ακροχορδώνες (εκκρεμή)		
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία
	Συχνές	Αναμία
		Θρομβοπενία
Λευκοπενία		
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία <sup>ε</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Αφυδάτωση
		Υπονατρίαμια
		Υποφωσφοραιμία
Υπεργλυκαιμία		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
		Ζάλη
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Όραση θαμπή
		Δυσλειτουργία της όρασης
		Ραγοειδίτιδα
	Όχι συχνές	Αγγειακή διαταραχή του αμφιβληστροειδούς,
Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς		
Περικογχικό οίδημα		
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Κλάσμα εξώθησης μειωμένο
	Όχι συχνές	Βραδυκαρδία
	Μη γνωστές	Μυοκαρδίτιδα
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπέρταση
	Συχνές	Αιμορραγία <sup>στ</sup>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Υπόταση
	Συχνές	Βήχας
	Όχι συχνές	Δύσπνοια
		Πνευμονίτιδα

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κοιλιακό άλγος <sup>ζ</sup>
		Δυσκοιλιότητα
		Διάρροια
		Ναυτία
	Συχνές	Έμετος
		Ξηροστομία
	Όχι συχνές	Στοματίτιδα
Παγκρεατίτιδα		
Σπάνιες	Κολίτιδα	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα
		Ξηροδερμία
		Κνησμός
		Εξάνθημα
	Συχνές	Ερύθημα <sup>η</sup>
		Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή
		Ακτινική κεράτωση
		Νυκτερινοί ιδρώτες
		Υπερκεράτωση
		Αλωπεκία
		Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας
		Βλάβη δέρματος
		Υπεριδρωσία
		Υποδερματίτιδα
	Ρωγμές δέρματος	
	Φωτοευαισθησία	
Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson	
	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα	
Πολύ συχνές	Αποφολιδωτική δερματίτιδα γενικευμένη	
	Αρθραλγία	
	Μυαλγία	
	Άλγος των άκρων	
Όχι συχνές	Μυϊκοί σπασμοί <sup>θ</sup>	
	Νεφρική ανεπάρκεια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Νεφρίτιδα
		Κόπωση
		Ρίγη
		Εξασθένηση
		Οίδημα περιφερικό
		Πυρεξία
	Συχνές	Γριπώδης συνδρομή
		Φλεγμονή βλεννογόνου
		Γριπώδης συνδρομή
		Οίδημα προσώπου

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα (όλοι οι βαθμοί)	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ συχνές	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη
		Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη
	Συχνές	Αλκαλική φωσφατάση αίματος οστική αυξημένη
		Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

<sup>α</sup> Το προφίλ ασφάλειας από την MEK116513 είναι παρόμοιο με αυτό της MAK115306 με τις ακόλουθες εξαιρέσεις:

1) Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν υψηλότερη κατηγορία συχνότητας σε σύγκριση με την MEK115306: μυϊκοί σπασμοί (πολύ συχνές), νεφρική ανεπάρκεια και λεμφοίδημα (συχνές), οξεία νεφρική ανεπάρκεια (όχι συχνές). 2) Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στην MEK116513 αλλά όχι στην MEK115306: καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, διάμεση πνευμονοπάθεια (όχι συχνές). 3) Η παρακάτω ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανίστηκε στην MEK116513 και την BRF115532 αλλά όχι στην MEK115306 και BRF113928: ραβδομύωση (όχι συχνή)

<sup>β</sup> Δερματικό καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων (cu SCC): SCC. SCC του δέρματος, SCC *in situ* (νόσος του Bowen) και κερατοακάνθωμα

<sup>γ</sup> Θήλωμα, θήλωμα του δέρματος

<sup>δ</sup> Κακώθης μελάνωμα, μεταστατικό κακώθης μελάνωμα, και επιπολής εξαπλούμενο μελάνωμα Σταδίου III

<sup>ε</sup> Περιλαμβάνει την υπερευαισθησία στο φάρμακο

<sup>στ</sup> Αιμορραγία από διάφορες περιοχές, συμπεριλαμβανομένης και της ενδοκρανιακής αιμορραγίας και μοιραίας αιμορραγίας

<sup>ζ</sup> Άλγος άνω κοιλίας και άλγος κάτω κοιλίας

<sup>η</sup> Ερύθημα, γενικευμένο ερύθημα

<sup>θ</sup> Μυϊκοί σπασμοί, μυοσκελετική δυσκαμψία

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο

Για τη μονοθεραπεία με dabrafenib στη μελέτη MEK115306, καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ταξινομούνται ως κερατοακάνθωμα ή υπότυπος μικτού κερατοακανθώματος) παρουσιάστηκε στο 10% των ασθενών και περίπου 70% των περιστατικών εμφανίστηκαν εντός των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας με διάμεσο χρόνο από την έναρξη 8 εβδομάδες. Στον ενιαίο πληθυσμό ασφαλείας για το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib 2% των ασθενών εμφάνισαν cuSCC και τα περιστατικά προέκυψαν αργότερα από ό, τι στη μονοθεραπεία με dabrafenib με διάμεσο χρόνο 18-31 εβδομάδων από την έναρξη. Όλοι οι ασθενείς που ελάμβαναν dabrafenib ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με trametinib που εμφάνισαν cuSCC συνέχισαν τη θεραπεία χωρίς τροποποίηση της δόσης.

##### Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα

Νέα πρωτοπαθή μελανώματα έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες με το dabrafenib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με trametinib στις μελέτες για το μελάνωμα. Οι περιπτώσεις αντιμετωπίστηκαν με εξαίρεση και δεν απαιτήσαν τροποποίηση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναφέρθηκαν νέα πρωτοπαθή μελανώματα από τη μελέτη Φάσης II για τον NSCLC (BRF113928).

### Μη δερματική κακοήθεια

Η ενεργοποίηση της μεταγωγής σημάτων από τη MAP κινάση σε κύτταρα BRAF φυσικού τύπου που εκτίθενται σε αναστολείς του BRAF ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο μη δερματικών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με μεταλλάξεις RAS (βλ. παράγραφο 4.4). Μη δερματικές κακοήθειες αναφέρθηκαν σε 1% (6/586) των ασθενών στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας υπό μονοθεραπεία με dabrafenib, και <1% (8/1076) των ασθενών στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Περιπτώσεις κακοηθειών καθοδηγούμενων από το RAS έχουν παρατηρηθεί με το dabrafenib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με trametinib. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

### Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια, συμπεριλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας και θανατηφόρων αιμορραγιών, έχουν παρουσιασθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Παρακαλούμε ανατρέξτε στη ΠΧΠ του trametinib.

### Μείωση LVEF/Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Μειωμένο LVEF έχει αναφερθεί στο 6% (65/1076) των ασθενών στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Οι περισσότερες περιπτώσεις ήταν ασυμπτωματικές και αναστρέψιμες. Ασθενείς με LVEF χαμηλότερο από το κατώτατο φυσιολογικό όριο του εκάστοτε ιδρύματος δεν συμπεριελήφθησαν σε κλινικές μελέτες με το dabrafenib. Το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με παθήσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib.

### Πυρεξία

Πυρετός έχει αναφερθεί σε κλινικές δοκιμές με dabrafenib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με trametinib. Η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα της πυρεξίας αυξάνονται με τη θεραπεία συνδυασμού (βλ. παράγραφο 4.4) Για τους ασθενείς που έλαβαν dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib και αναπτύχθηκε πυρεξία, περίπου τα μισά από τα πρώτα περιστατικά εμφάνισης πυρεξίας συνέβησαν κατά τον πρώτο μήνα της θεραπείας και περίπου το ένα τρίτο των ασθενών εμφάνισε 3 ή περισσότερα περιστατικά. Στο 1% των ασθενών που ελάμβαναν dabrafenib ως μονοθεραπεία στον ενιαίο πληθυσμό ασφαλείας, σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά ταυτοποιήθηκαν οριζόμενα ως πυρετός που συνοδεύεται από σοβαρή ρίγη, αφυδάτωση, υπόταση ή/και οξεία νεφρική ανεπάρκεια προνεφρικής αιτιολογίας σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία κατά την έναρξη. Η έναρξη αυτών των σοβαρών μη λοιμωδών εμπύρετων περιστατικών συνέβαινε χαρακτηριστικά μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Οι ασθενείς με σοβαρά μη λοιμώδη εμπύρετα περιστατικά ανταποκρίθηκαν καλά σε διακοπή της δόσης και/ή μείωση της δόσης και υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Ηπατικά Συμβάντα

Έχουν αναφερθεί ηπατικές ανεπιθύμητες συμβάντα σε κλινικές μελέτες με dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην ΠΧΠ του trametinib.

### Υπέρταση

Έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με το dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib, σε ασθενείς με ή χωρίς προϋπάρχουσα υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετράται κατά την έναρξη και να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ρύθμιση της υπέρτασης με καθιερωμένη θεραπεία, κατά περίπτωση.

### Αρθραλγία

Αρθραλγία αναφέρθηκε πολύ συχνά στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας της μονοθεραπείας με dabrafenib (25%) και του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (περίπου 25%). παρότι ήταν κυρίως βαρύτητας Βαθμού 1 και 2 με το Βαθμό 3 να συμβαίνει σπάνια (<1%) ενώ δεν αναφέρθηκαν επεισόδια Βαθμού 4.

### Υποφωσφαταιμία

Υποφωσφαταιμία έχει αναφερθεί συχνά στον ενιαίο πληθυσμό ασφαλείας της μονοθεραπείας με dabrafenib (7%) και του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (4%). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι σχεδόν τα μισά από τα επεισόδια αυτά με μονοθεραπεία dabrafenib (4%) και 1% dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib ήταν βαρύτητας Βαθμού 3.

### Παγκρεατίτιδα

Παγκρεατίτιδα έχει αναφερθεί σε dabrafenib ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με trametinib. Το ανεξήγητο κοιλιακό άλγος θα πρέπει να διερευνάται άμεσα, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης της αμυλάσης και της λιπάσης ορού. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν ξαναρχίζουν το dabrafenib μετά από ένα επεισόδιο παγκρεατίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

### Νεφρική ανεπάρκεια

Η νεφρική ανεπάρκεια λόγω σχετιζόμενης με την πυρεξία προνεφρικής αζωθαιμίας ή κοκκιοματώδους νεφρίτιδας ήταν σπάνια. Ωστόσο, το dabrafenib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (που ορίζεται ως κρεατινίνη >1,5 x ULN). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή υπό αυτές τις συνθήκες (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Από τον συνολικό αριθμό ασθενών στον ενιαίο πληθυσμό για την ασφάλεια της μονοθεραπείας με dabrafenib (N=578), το 22% ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και το 6% ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (<65), περισσότεροι ασθενείς ηλικίας ≥65 ετών είχαν ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μειώσεις της δόσης του φαρμάκου της μελέτης (22% έναντι 12%) ή σε προσωρινή διακοπή του (39% έναντι 27%). Επιπλέον, οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς εμφάνισαν πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με τους νεότερους ασθενείς (41% έναντι 22%). Δεν παρατηρήθηκαν συνολικά διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ αυτών των ασθενών και των νεότερων ασθενών.

Στον ενιαίο πληθυσμό ασφαλείας του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib (n=1076) 265 ασθενείς (25%) ήταν ηλικίας ≥65 ετών. 62 ασθενείς (6%) ήταν ≥75 ετών. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιο σε άτομα ηλικίας <65 ετών και άτομα ηλικίας ≥65 ετών σε όλες τις κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς ≥65 ετών είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε μόνιμη διακοπή του φαρμάκου, μείωση της δόσης και διακοπή της δόσης από ότι εκείνους που ήταν <65 ετών.

### Dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού dabrafenib και trametinib αξιολογήθηκαν σε μία ανοικτή, πολλαπλών κοορτών μελέτη Φάσης II, σε ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 με εγκεφαλικές μεταστάσεις. Το προφίλ ασφαλείας σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται να συνάδει με το συνολικό προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από dabrafenib. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με την κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολέας πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE23

#### Μηχανισμός δράσης

Το dabrafenib είναι ένας αναστολέας των κινασών RAF. Οι ογκογόνες μεταλλάξεις στο BRAF οδηγούν σε ιδιοσυστασιακή ενεργοποίηση του μονοπατιού RAS/RAF/MEK/ERK. Μεταλλάξεις BRAF έχουν διαπιστωθεί σε υψηλή συχνότητα σε συγκεκριμένους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου περίπου του 50% του μελανώματος. Η μετάλλαξη του BRAF που έχει παρατηρηθεί συχνότερα είναι η V600E που αποτελεί περίπου το 90% των μεταλλάξεων BRAF που παρατηρούνται στο μελάνωμα.

Προκλινικά δεδομένα που προέκυψαν σε βιοχημικές δοκιμασίες έδειξαν ότι το dabrafenib αναστέλλει τις κινάσες BRAF με ενεργοποιούσες μεταλλάξεις στο κωδόνιο 600 (Πίνακας 5).

Πίνακας 5 Ανασταλτική δραστηριότητα του dabrafenib έναντι των κινασών RAF

Κινάση	Ανασταλτική συγκέντρωση 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Το dabrafenib επέδειξε καταστολή ενός καθοδικού φαρμακοδυναμικού βιοδείκτη (φωσφορυλιωμένη ERK) και ανέστειλε την κυτταρική αύξηση σε κυτταρικές σειρές μελανώματος με τη μετάλλαξη BRAF V600, *in vitro* και σε ζωικά μοντέλα.

Σε ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600, η χορήγηση του dabrafenib είχε ως αποτέλεσμα την αναστολή της φωσφορυλιωμένης ERK στον όγκο σε σχέση με την αρχική τιμή αναφοράς.

#### Συνδυασμός με trametinib

Το trametinib είναι ένας αναστρέψιμος, άκρως εκλεκτικός, αλλοστερικός αναστολέας της ενεργοποίησης και της δράσης των μεσολαβούμενων από μιτογόνο, ενεργοποιούμενων από εξωκυττάρια σήματα κινασών 1 (MEK1) και MEK2. Οι πρωτεΐνες MEK αποτελούν συστατικά της εξωκυττάριας οδού της κινάσης που ρυθμίζεται από σήματα (ERK). Το trametinib και το dabrafenib αναστέλλουν δύο κινάσες σε αυτή την οδό, τις MEK και RAF και για το λόγο αυτό ο συνδυασμός παρέχει ταυτόχρονη αναστολή της οδού. Ο συνδυασμός dabrafenib με trametinib επέδειξε αντικαρκινική δράση σε κυτταρικές σειρές μελανώματος θετικού στη μετάλλαξη BRAF V600 *in vitro* και καθυστερήσεις *in vivo* στην εμφάνιση αντίστασης σε αλλομασθένια μελανώματος θετικά σε μετάλλαξη BRAF V600.

### Προσδιορισμός της κατάστασης της μετάλλαξης BRAF

Πριν από τη λήψη του dabrafenib ή του συνδυασμού με trametinib, οι ασθενείς πρέπει να έχουν επιβεβαιωμένη θετική κατάσταση του νεοπλασματος ως προς τη μετάλλαξη BRAF V600 μέσω μίας έγκυρης δοκιμασίας. Στις κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III, η προκαταρκτική αξιολόγηση για την καταλληλότητα απαιτούσε κεντρικό έλεγχο για τη μετάλλαξη BRAF V600 με τη χρήση μίας δοκιμασίας για τη μετάλλαξη BRAF που πραγματοποιείται στο πιο πρόσφατο διαθέσιμο δείγμα του όγκου. Πρωτοπαθής όγκος ή όγκος από μεταστατική εστία ελέγχθηκε με μία δοκιμασία αποκλειστικά ερευνητικής χρήσης (IUO). Η IUO είναι μία ειδική ως προς ορισμένα αλληλία δοκιμασία αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) που πραγματοποιείται σε DNA που εξάγεται από μονιμοποιημένο σε φορμόλη, εγκλεισμένο σε παραφίνη (FFPE) νεοπλασματικό ιστό. Η δοκιμασία σχεδιάστηκε ειδικά για τη διαφοροποίηση μεταξύ των μεταλλάξεων V600E και V600K. Μόνο οι ασθενείς με όγκους θετικούς στη μετάλλαξη BRAF V600E ή V600K ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή στη μελέτη.

Στη συνέχεια, τα δείγματα όλων των ασθενών επανεξετάστηκαν χρησιμοποιώντας την έγκυρη δοκιμασία bioMerieux (bMx) THxID BRAF που έχει πιστοποίηση CE. Η δοκιμασία bMx THxID BRAF είναι μία ειδική ως προς ορισμένα αλληλία PCR που πραγματοποιείται σε DNA που εξάγεται από FFPE νεοπλασματικό ιστό. Η δοκιμασία σχεδιάστηκε για την ανίχνευση των μεταλλάξεων BRAF V600E και V600K με υψηλή ευαισθησία (έως 5% της ακολουθίας V600E και V600K σε ένα πλαίσιο ακολουθίας φυσικού τύπου με τη χρήση DNA που έχει εξαχθεί από FFPE ιστό). Μη κλινικές και κλινικές μελέτες με αναδρομικές αμφίδρομες αναλύσεις ακολουθίας Sanger έχουν δείξει ότι η εξέταση ανιχνεύει, επίσης, τις λιγότερο συχνές μεταλλάξεις BRAF V600D και V600E/K601E με μικρότερη ευαισθησία. Από τα δείγματα των μη κλινικών και των κλινικών μελετών (n=876) που ήταν θετικά για μετάλλαξη κατά τη δοκιμασία THxID BRAF και ακολούθως αλληλουχήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο αναφοράς, η ειδικότητα της δοκιμασίας ήταν 94%.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα

##### • Dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib

##### Πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της συνιστώμενης δόσης του trametinib (2 mg άπαξ ημερησίως) σε συνδυασμό με dabrafenib (150 mg δύο φορές ημερησίως) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 μελετήθηκε σε δύο μελέτες Φάσης III και σε μία υποστηρικτική μελέτη Φάσης I/II.

##### MEK115306 (COMBI d)

Η μελέτη MEK115306 ήταν μία Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σύγκρισης του συνδυασμού dabrafenib και trametinib έναντι dabrafenib και εικονικού φαρμάκου στην 1<sup>η</sup> γραμμή θεραπεία για άτομα με μη εξαιρέσιμο (Σταδίου IIC) ή μεταστατικό (Σταδίου IV) θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E/K δερματικό μελάνωμα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), με κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο τη συνολική επιβίωση (OS). Τα άτομα διαστρωματώθηκαν ανά επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) (>ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) έναντι ≤ULN) και μετάλλαξη BRAF (V600E έναντι V600K).

Τυχαιοποιήθηκε ένα σύνολο 423 ασθενών σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβει είτε συνδυασμό (N=211) είτε dabrafenib (N=212). Τα περισσότερα άτομα ήταν Καυκάσιοι (>99%) και άρρενες (53%), με διάμεση ηλικία 56 ετών (το 28% ήταν ≥65 ετών). Η πλειοψηφία των ατόμων είχε νόσο σταδίου IVM1c (67%). Τα περισσότερα άτομα είχαν LDH ≤ULN (65%), κατάσταση λειτουργικότητας κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (72%), και σπλαχνική νόσο (73%) κατά την αρχική εκτίμηση. Η πλειοψηφία των ατόμων είχε μετάλλαξη BRAF V600E (85%). Τα άτομα με εγκεφαλικές μεταστάσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) και τα εκτιμώμενα ποσοστά 1ετούς, 2ετούς, 3ετούς, 4ετούς και 5ετούς επιβίωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Από μια ανάλυση της OS στα 5 χρόνια, η διάμεση OS για το σκέλος του συνδυασμού ήταν περίπου 7 μήνες μεγαλύτερη από τη μονοθεραπεία με dabrafenib (25,8 μήνες έναντι 18,7 μήνες) με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 32% για το συνδυασμό έναντι 27% για τη μονοθεραπεία με dabrafenib (Πίνακας 6, Εικόνα 1). Η καμπύλη OS Kaplan-Meier

εμφανίζεται να σταθεροποιείται από 3 σε 5 χρόνια (βλ. Εικόνα 1). Το ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης ήταν 40% (95% CI: 31,2, 48,4) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 33% (95% CI: 25,0, 41,0) στο σκέλος μονοθεραπείας με dabrafenib για ασθενείς που είχαν φυσιολογικό επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη και 16% (95% CI: 8,4, 26,0) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 14% (95% CI: 6,8, 23,1) στο σκέλος μονοθεραπείας με dabrafenib για ασθενείς που είχαν αυξημένο επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη.

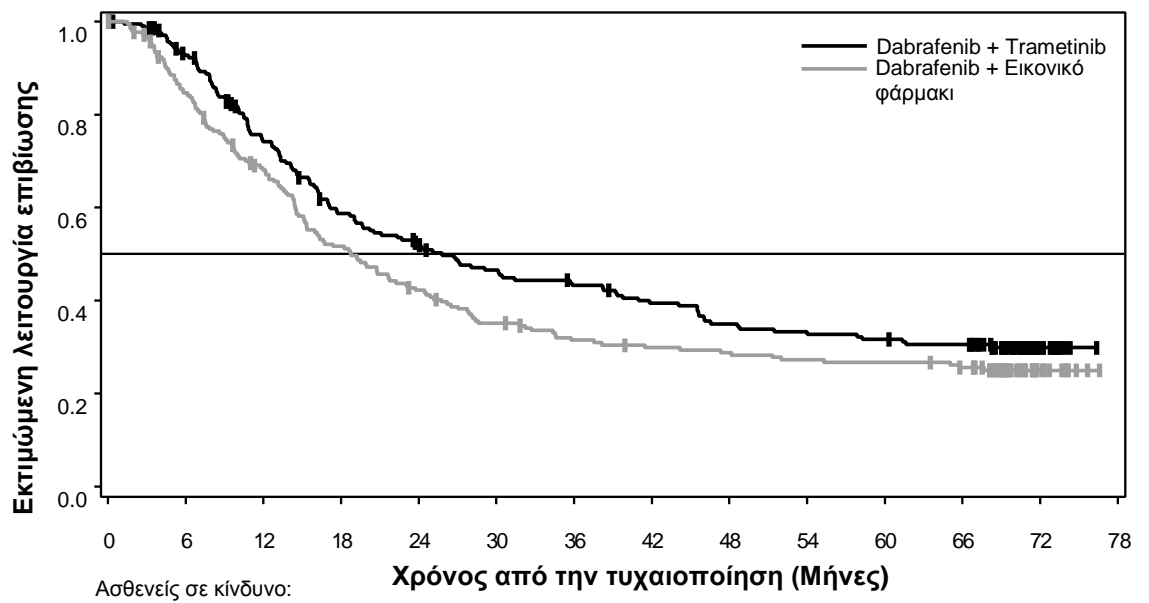
Πίνακας 6 Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (OS) για τη Μελέτη MEK115306 (COMBI-d)

	Ανάλυση OS (αποκοπή δεδομένων 12-Ιαν-2015)		Ανάλυση 5ετούς OS (αποκοπή δεδομένων: 10-Δεκ-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)
<b>Αριθμός ασθενών</b>				
Απεβίωσαν (περιστατικό), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
<b>Εκτιμήσεις OS (months)</b>				
Διάμεση (95% CI)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)		0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)
Τιμή p		0,011		NA
<b>Εκτίμηση συνολικής επιβίωσης, % (95% CI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=211)</b>		<b>Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)</b>	
Σε 1 χρόνο	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
Σε 2 χρόνια	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
Σε 3 χρόνια	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
Σε 4 χρόνια	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
Σε 5 χρόνια	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	

NR = Δεν επετεύχθει, NA = Δεν εφαρμόζεται



Εικόνα 1 Καμπύλες συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier για τη μελέτη MEK115306 (Πληθυσμός ΙΤΤ)



Dabrafenib + Trametinib	211	188	145	113	98	86	79	71	63	60	57	54	12	0
Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο	212	175	137	104	84	69	60	56	54	51	50	46	10	0

Οι βελτιώσεις για το κύριο καταληκτικό σημείο της PFS διατηρήθηκαν σε χρονικό διάστημα 5 ετών στο σκέλος το συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με dabrafenib. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) στο σκέλος το συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με dabrafenib (Πίνακας 7).

Πίνακας 7 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη MEK115306 (COMBI-d)

Καταληκτικό σημείο	Κύρια ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 26 Αυγούστου 2013)		Επικαιροποιημένη ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 12 Ιανουαρίου 2015)		5ετής ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 10 Δεκεμβρίου 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Εικονικό φάρμακο (n=212)
<b>PFS<sup>a</sup></b>						
Εξέλιξη της νόσου ή θάνατος, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Διάμεση PFS, μήνες (95 % CI)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)	10,2 (8,1, 12,8)	8,8 (5,9, 9,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
Τιμή P	0,035		<0,001		NA	
<b>ORR<sup>b</sup></b> % (95% CI)	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)
Διαφορά ORR (95% CI)	15 <sup>c</sup> (5,9, 24,5)		15 <sup>c</sup> (6,0, 24,5)		NA	
Τιμή P	0,0015		0,0014 <sup>f</sup>		NA	
Διάμεση <b>DoR<sup>c</sup></b> (μήνες) (95% CI)	9,2 <sup>d</sup> (7,4, NR)	10,2 <sup>d</sup> (7,5, NR)	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 – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (εκτίμηση ερευνητή)

b – Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης=Πλήρης ανταπόκριση + Μερική ανταπόκριση

c – Διάρκεια της ανταπόκρισης

d – Στο χρονικό σημείο αναφοράς, η πλειοψηφία (≥59%) των εκτιμώμενων από τον ερευνητή απαντήσεων βρίσκονταν ακόμα σε εξέλιξη

e– Η διαφορά στο ORR υπολογίστηκε βάσει μη στρογγυλοποιημένου αποτελέσματος ORR

f – Η επικαιροποιημένη ανάλυση δεν ήταν προσχεδιασμένη και η τιμή p δεν είναι προσαρμοσμένη για πολλαπλούς ελέγχους

NR = Δεν επιτεύχθηκε

NA=Δεν εφαρμόζεται

#### MEK116513 (COMBI-v)

Η μελέτη MEK116513 ήταν μία 2-σκελών, τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη Φάσης III σύγκρισης της συνδυαστικής θεραπείας dabrafenib και trametinib με μονοθεραπεία με vemurafenib στο θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα. Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η OS με κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο την PFS. Τα άτομα διαστρωματώθηκαν ανά επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) (>άνωτατο φυσιολογικό όριο (ULN) έναντι ≤ ULN) και μετάλλαξη BRAF (V600E έναντι V600K).

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 704 άτομα σε αναλογία 1:1 είτε σε συνδυασμό είτε σε vemurafenib. Τα περισσότερα άτομα ήταν Καυκάσιοι (>96%) και άρρενες (55%), με διάμεση ηλικία 55 ετών (το 24% ήταν ≥65 ετών). Η πλειοψηφία των ατόμων είχε νόσο σταδίου IV M1c (61% συνολικά). Τα περισσότερα άτομα είχαν LDH ≤ULN (67%), κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 (70%), και σπλαχνική νόσο (78%) κατά την αρχική εκτίμηση. Συνολικά, το 54% των ατόμων είχε <3 εστίες νόσου κατά την αρχική εκτίμηση. Η πλειοψηφία των ατόμων είχε θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600E μελάνωμα (89%). Τα άτομα με εγκεφαλικές μεταστάσεις δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.

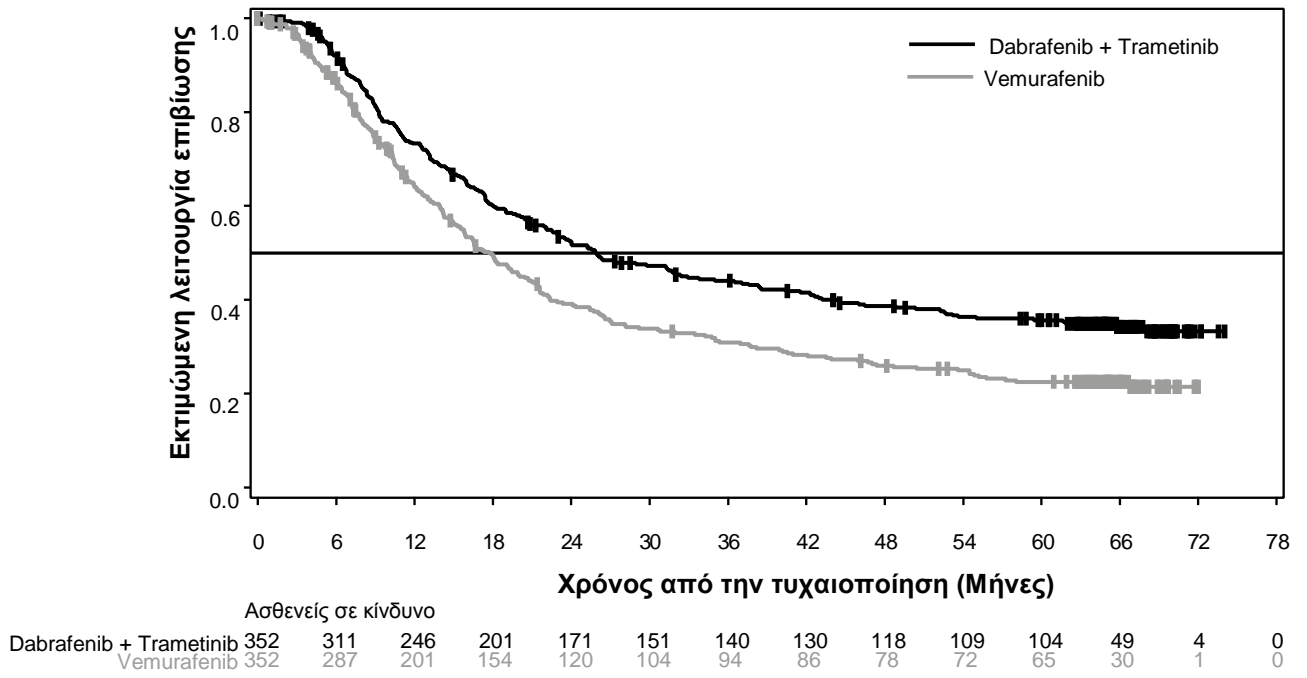
Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) και τα εκτιμώμενα ποσοστά 1ετούς, 2ετούς, 3ετούς, 4ετούς και 5ετούς επιβίωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Από μια ανάλυση της OS στα 5 χρόνια, η διάμεση OS για το σκέλος του συνδυασμού ήταν περίπου 8 μήνες μεγαλύτερη από τη διάμεση OS για τη μονοθεραπεία με vemurafenib (26,0 μήνες έναντι 17, 8 μήνες) με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης 36% για το συνδυασμό έναντι 23% για τη μονοθεραπεία με vemurafenib (Πίνακας 8, Εικόνα 2). Η καμπύλη OS Kaplan-Meier εμφανίζεται να σταθεροποιείται από 3 σε 5 χρόνια (βλ. Εικόνα 2). Το ποσοστό 5ετούς συνολικής επιβίωσης ήταν 46% (95% CI: 38,8, 52,0) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 28% (95% CI: 22,5, 34,6) στο σκέλος μονοθεραπείας με vemurafenib για ασθενείς που είχαν φυσιολογικό επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη και 16% (95% CI: 9,3, 23,3) στο σκέλος του συνδυασμού έναντι 10% (95% CI: 5,1, 17,4) στο σκέλος μονοθεραπείας με vemurafenib για ασθενείς που είχαν αυξημένο επίπεδο γαλακτικής αφυδρογονάσης κατά την έναρξη.

Πίνακας 8 Αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (OS) για τη Μελέτη MEK116513 (COMBI-v)

	Ανάλυση OS (αποκοπή δεδομένων: 13-Mar-2015)		Ανάλυση 5ετούς OS (αποκοπή δεδομένων: 08-Oct-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>Αριθμός ασθενών</b>				
Απεβίωσαν (περιστατικό), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
<b>Εκτιμήσεις OS (μήνες)</b>				
Διάμεση (95% CI)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου (95% CI)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
Τιμή p	<0,001		NA	
<b>Εκτίμηση συνολικής επιβίωσης, % (95% CI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=352)</b>		<b>Vemurafenib (n=352)</b>	
Σε 1 χρόνο	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Σε 2 χρόνια	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
Σε 3 χρόνια	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
Σε 4 χρόνια	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
Σε 5 χρόνια	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	

NR = Δεν επιτεύχθηκε, NA = Δεν εφαρμόζεται

Εικόνα 2 Καμπύλες Kaplan-Meier για την συνολική επιβίωση για τη μελέτη MEK116513



Οι βελτιώσεις για το δευτερεύον καταληκτικό σημείο της PFS διατηρήθηκαν σε χρονικό διάστημα 5 ετών στο σκέλος του συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με vemurafenib. Βελτιώσεις παρατηρήθηκαν επίσης για το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και επίσης, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) στο σκέλος το συνδυασμού σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με vemurafenib (Πίνακας 9).

Πίνακας 9 Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τη μελέτη MEK116513 (COMBI-v)

	Πρωτογενής ανάλυση (αποκοπή δεδομένων: 17-Απρ-2014)		5ετής ανάλυση (Αποκοπή δεδομένων: 8-Οκτ-2018)	
Καταληκτικό σημείο	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>PFS<sup>a</sup></b>				
Εξέλιξη της νόσου ή θάνατος, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Διάμεση PFS (μήνες) (95% CI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
Τιμή P	<0,001		NA	
<b>ORR</b> (95% CI)	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
Διαφορά ORR (95% CI)	13 (5,7, 20,2)		NA	
Τιμή P	0,0005		NA	
<b>DoR<sup>c</sup></b> (μήνες) Διάμεση τιμή (95% CI)	13,8 <sup>d</sup> (11,0, NR)	7,5 <sup>d</sup> (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)

a – Επιβίωση χωρίς εξέλιξη (εκτίμηση ερευνητή)

b – Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης=Πλήρης ανταπόκριση + Μερική ανταπόκριση

c – Διάρκεια της ανταπόκρισης

d – Στο χρονικό σημείο αναφοράς, η πλειοψηφία (≥59% των υπό dabrafenib+trametinib και 42% των υπό vemurafenib) των εκτιμώμενων από τον ερευνητή απαντήσεων βρίσκονταν ακόμα σε εξέλιξη

NR=Δεν επιτεύχθηκε

NA=Δεν εφαρμόζεται

#### Προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα BRAF

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που λαμβάνουν τον συνδυασμό trametinib με dabrafenib, οι οποίοι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με προηγούμενο αναστολέα BRAF.

Το μέρος Β της μελέτης BRF113220 συμπεριέλαβε μία κοορτή 26 ασθενών, η οποία εμφάνισε εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολέα BRAF. Ο συνδυασμός 2 mg trametinib άπαξ ημερησίως και 150 mg dabrafenib δύο φορές ημερησίως επέδειξε περιορισμένη κλινική δραστηριότητα στους ασθενείς που εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με αναστολέα BRAF. Το επιβεβαιωμένο κατά την εκτίμηση του ερευνητή ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 15% (95% ΔΕ: 4,4, 34,9) και η διάμεση PFS ήταν 3,6 μήνες (95% ΔΕ: 1,9, 5,2). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στους 45 ασθενείς που διασταυρώθηκαν από μονοθεραπεία με dabrafenib σε συνδυασμό trametinib 2 mg QD και dabrafenib 150 mg BID στο Μέρος C αυτής της μελέτης. Σε αυτούς τους ασθενείς, 13% (95% ΔΕ: 5,0, 27,0) επιβεβαιωμένου ποσοστού ανταπόκρισης παρατηρήθηκε με διάμεση PFS 3,6 μηνών (95% ΔΕ: 2, 4).

### Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib σε ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF που έχει παρουσιάσει εγκεφαλικές μεταστάσεις μελετήθηκε σε μία μη τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη Φάσης II (μελέτη COMBI-MB). Συνολικά 125 ασθενείς εντάχθηκαν σε τέσσερις κοορτές:

- Κοορτή Α: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600E με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις χωρίς προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1.
- Κοορτή Β: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600E με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις με προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1.
- Κοορτή Γ: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600D/K/R με ασυμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, με ή χωρίς προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1.
- Κοορτή Δ: ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAFV600D/E/K/R με συμπτωματικές εγκεφαλικές μεταστάσεις, με ή χωρίς προηγούμενη τοπική κατευθυνόμενη στον εγκέφαλο θεραπεία και κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1 ή 2.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης στην κοορτή Α ήταν η ενδοκρανιακή ανταπόκριση οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη ενδοκρανιακή ανταπόκριση η οποία αξιολογήθηκε από τον ερευνητή με τη χρήση των τροποποιημένων Κριτηρίων Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)) έκδοση 1.1. Η ενδοκρανιακή ανταπόκριση όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή στις Κοορτές Β, Γ και Δ ήταν δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης. Λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος που αντικατοπτρίζεται σε CI εύρους 95%, τα αποτελέσματα στις κοορτές Β, Γ και Δ θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα συνοψίζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 Δεδομένα αποτελεσματικότητας σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή στην μελέτη COMBI-MB

Καταληκτικά σημεία/ Αξιολόγηση	Πληθυσμός όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία			
	Κοορτή Α N=76	Κοορτή Β N=16	Κοορτή C N=16	Κοορτή D N=17
<b>Ποσοστό ενδοκρανιακής ανταπόκρισης, % (95 % CI)</b>				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	59% (32,9, 81,6)
<b>Διάρκεια ενδοκρανιακής ανταπόκρισης, διάμεση, μήνες (95% CI)</b>				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
<b>Συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης, % (95% CI)</b>				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	65% (38,3, 85,8)
<b>Επιβίωση χωρίς επιδείνωση, διάμεση, μήνες (95% CI)</b>				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
<b>Συνολική επιβίωση, διάμεση, μήνες (95% CI)</b>				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, NR)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)

CI = Διάστημα εμπιστοσύνης

NR = Δεν επιτεύχθηκε

- Μονοθεραπεία με Dabrafenib

Η αποτελεσματικότητα του dabrafenib στην αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 μη εξαιρεσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα έχει αξιολογηθεί σε 3 κλινικές μελέτες (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] και BRF113710 [BREAK-2]) που περιέλαβαν ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF V600E και/ή V600K.

Σε αυτές τις κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονταν συνολικά 402 άτομα με μετάλλαξη BRAF V600E και 49 άτομα με μετάλλαξη BRAF V600K. Οι ασθενείς με μελάνωμα καθοδηγούμενο από μεταλλάξεις BRAF εκτός της V600E αποκλείστηκαν από τη μελέτη επιβεβαίωσης και σε σχέση με ασθενείς με τη μετάλλαξη V600K σε κλινικές μελέτες μονού σκέλους η δραστηριότητα εμφανίζεται χαμηλότερη από ότι σε όγκους με V600E.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μελάνωμα που υποκρύπτει μεταλλάξεις BRAF V600 εκτός των V600E και V600K. Η αποτελεσματικότητα του dabrafenib σε ασθενείς που είχαν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν με έναν αναστολέα πρωτεϊνικής κινάσης δεν έχει διερευνηθεί.

*Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (αποτελέσματα από τη μελέτη Φάσης III [BREAK-3])*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabrafenib αξιολογήθηκαν σε μία Φάσης III τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη [BREAK 3] που σύγκρινε το dabrafenib με τη δακαρβαζίνη (DTIC) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E προχωρημένο (μη εξαιρεσιμο Σταδίου III) ή μεταστατικό (Σταδίου IV) μελάνωμα. Οι ασθενείς με μελάνωμα καθοδηγούμενο από μεταλλάξεις BRAF εκτός της V600E αποκλείστηκαν.

Ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του dabrafenib συγκριτικά με την DTIC σε σχέση με την PFS σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή. Στους ασθενείς στο σκέλος της DTIC επιτρεπόταν να μεταπηδήσουν σε dabrafenib μετά από ανεξάρτητη ακτινολογική επιβεβαίωση της αρχικής εξέλιξης. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς ήταν ισορροπημένα ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Εξήντα τοις εκατό των ασθενών ήταν άνδρες και 99,6% ήταν Καυκάσιοι. Η διάμεση ηλικία ήταν 52 έτη, ενώ το 21% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 65$  ετών, το 98,4% είχαν κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 ή 1 και το 97% των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο.

Στην προκαθορισμένη ανάλυση με σημείο αποκοπής των δεδομένων την 19 Δεκεμβρίου 2011, επιτεύχθηκε σημαντική βελτίωση στο κύριο καταληκτικό σημείο της PFS (HR=0,30, 95% CI 0,18, 0,51,  $p < 0,0001$ ). Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την κύρια ανάλυση και μία ανάλυση *post-hoc* με επιπλέον παρακολούθηση 6 μηνών συνοψίζονται στον Πίνακα 11. Δεδομένα για την OS από μία περαιτέρω ανάλυση *post hoc* με περικοπή των δεδομένων την 18<sup>η</sup> Δεκεμβρίου 2012 παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.

Πίνακας 11 Αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που δεν είχαν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν (Μελέτη BREAK-3, 25 Ιουνίου 2012)

	Δεδομένα έως 19 Δεκεμβρίου 2011		Δεδομένα έως 25 Ιουνίου 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
<b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη</b>				
Διάμεση τιμή, μήνες (95 % CI)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)	6,9 (5,2, 9,0)	2,7 (1,5, 3,2)
HR (95 % CI)	0,30 (0,18, 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24, 0,58) P < 0,0001	
<b>Συνολική ανταπόκριση<sup>a</sup></b>				
% (95 % CI)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης</b>				
Διάμεση τιμή, μήνες (95 % CI)	N=99 5,6 (4,8, NR)	N=12 NR (5,0, NR)	N=110 8,0 (6,6, 11,5)	N=15 7,6 (5,0, 9,7)

Συντμήσεις: CI: διάστημα εμπιστοσύνης, DTIC: δακαρβαζίνη, HR: αναλογία κινδύνου, NR: δεν επιτεύχθηκε

<sup>a</sup> Ορίζεται ως πλήρης+μερική ανταπόκριση.

Έως το σημείο αποκοπής της 25<sup>ης</sup> Ιουνίου 2012, τριανταπέντε ασθενείς (55,6%) από τους 63 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε DTIC είχαν μεταπηδήσει στο dabrafenib, ενώ το 63% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στο dabrafenib και το 79% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στη DTIC είχαν παρουσιάσει εξέλιξη ή είχαν καταλήξει. Η διάμεση PFS έπειτα από τη μετάβαση ήταν 4,4 μήνες.

Πίνακας 12 Δεδομένα επιβίωσης από την κύρια ανάλυση και από τις post-hoc αναλύσεις

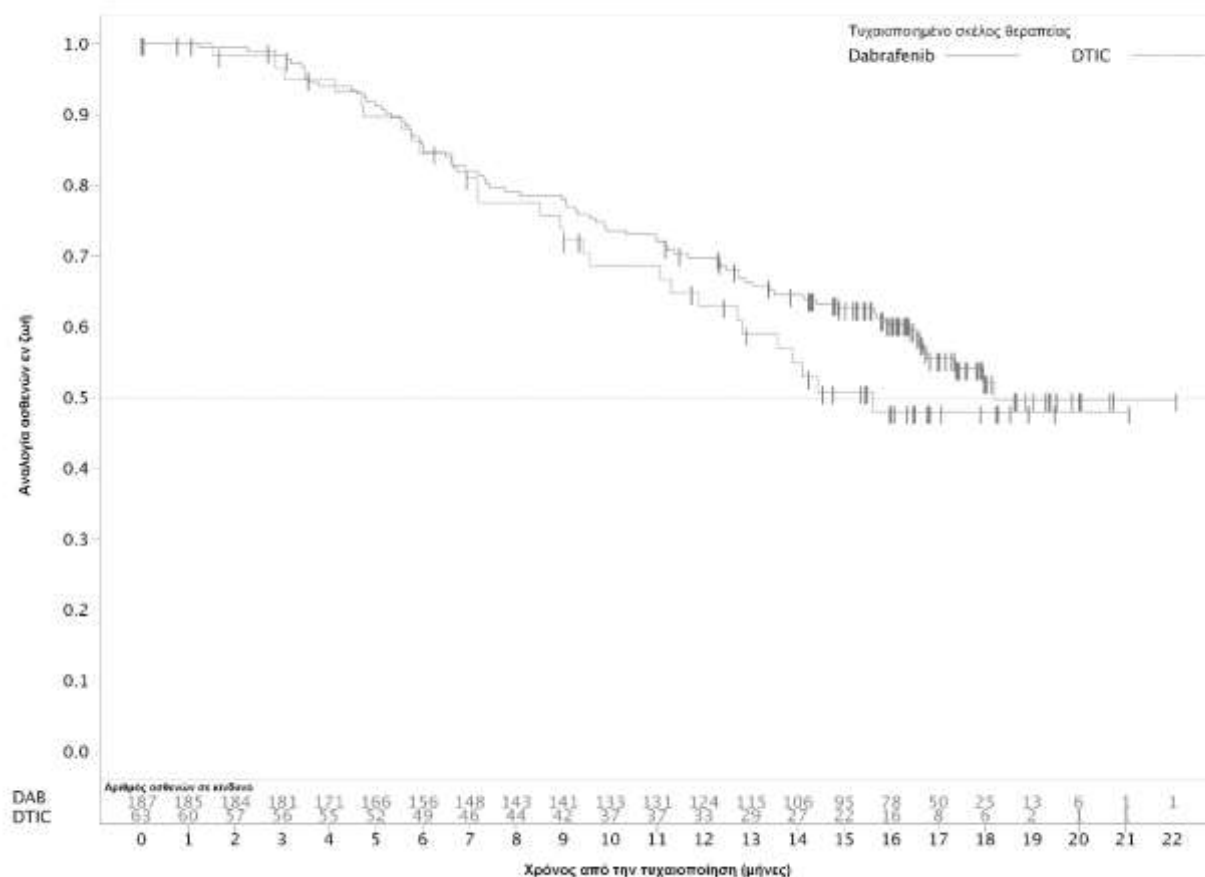
Σημείο αποκοπής	Αντιμετώπιση	Αριθμός θανάτων (%)	Αναλογία κινδύνου (95% CI)
19 Δεκεμβρίου 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25, 1,48) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	21 (11%)	
25 Ιουνίου 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44, 1,29) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	55 (29%)	
18 Δεκεμβρίου 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48, 1,21) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	78 (42%)	

<sup>(a)</sup> Οι ασθενείς δεν αποκόπηκαν κατά τη στιγμή της μετάβασης

Δεδομένα για την OS από μία περαιτέρω ανάλυση post-hoc με βάση το σημείο αποκοπής της 18<sup>ης</sup> Δεκεμβρίου 2012 έδειξαν ποσοστό OS σε 12 μήνες 63% και 70% για τη θεραπεία με DTIC και dabrafenib, αντίστοιχα.



Εικόνα 3 Καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση (BREAK-3) (18 Δεκεμβρίου 2012)



*Ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις (αποτελέσματα από τη μελέτη Φάσης II (BREAK-MB))*

Η BREAK-MB ήταν μία πολυκεντρική, ανοιχτή, δύο κοορτών, Φάσης II μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την ενδοκράνια ανταπόκριση του dabrafenib σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο (Σταδίου IV), θετικό για μετάλλαξη BRAF (V600E ή V600K) μελάνωμα με μετάσταση στο εγκεφαλο. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στην Κοορτή Α (ασθενείς χωρίς προηγούμενη τοπική θεραπεία για μετάσταση στο εγκεφαλο) ή στην Κοορτή Β (ασθενείς που έλαβαν προηγούμενη τοπική θεραπεία για μετάσταση στο εγκεφαλο).

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν το ποσοστό της συνολικής ενδοκράνιας ανταπόκρισης (OIRR) στον πληθυσμό ασθενών με V600E, σύμφωνα με την αξιολόγηση των ερευνητών. Το επιβεβαιωμένο OIRR και άλλα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή παρουσιάζονται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις (Μελέτη BREAK-MB)

	Πληθυσμός Όλων των Ασθενών που Αντιμετωπίστηκαν			
	BRAF V600E (Κύρια)		BRAF V600K	
	Κοορτή Α N=74	Κοορτή Β N=65	Κοορτή Α N=15	Κοορτή Β N=18
<b>Ποσοστό συνολικής ενδοκράνιας ανταπόκρισης, % (95% CI)<sup>α</sup></b>				
	39% (28,0, 51,2) P <0,001 <sup>β</sup>	31% (19,9, 43,4) P <0,001 <sup>β</sup>	7% (0,2, 31,9)	22% (6,4, 47,6)
<b>Διάρκεια της ενδοκράνιας ανταπόκρισης, διάμεση, μήνες (95% CI)</b>				
	N=29 4,6 (2,8, NR)	N=20 6,5 (4,6, 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)
<b>Συνολική ανταπόκριση, % (95% CI)<sup>α</sup></b>				
	38% (26,8, 49,9)	31% (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28% (9,7, 53,5)
<b>Διάρκεια της ανταπόκρισης, διάμεση, μήνες (95% CI)</b>				
	N=28 5,1 (3,7, NR)	N=20 4,6 (4,6, 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8, NR)
<b>Επιβίωση χωρίς εξέλιξη, διάμεση, μήνες (95% CI)</b>				
	3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)
<b>Συνολική επιβίωση, διάμεση, μήνες (95% CI)</b>				
Διάμεση, μήνες	7,6 (5,9, NR)	7,2 (5,9, NR)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NR)

Συντμήσεις: CI: διαστήμα εμπιστοσύνης, NR: δεν επιτεύχθηκε, NA: δεν βρίσκει εφαρμογή.

α Επιβεβαιωμένη ανταπόκριση.

β Η μελέτη σχεδιάστηκε για να υποστηρίξει ή να απορρίψει τη μηδενική υπόθεση του OIRR  $\leq 10\%$  (με βάση ιστορικά αποτελέσματα) υπέρ της εναλλακτικής υπόθεσης του OIRR  $\geq 30\%$  σε ασθενείς θετικούς στη μετάλλαξη BRAF V600E.

*Ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν ή απέτυχαν σε μία τουλάχιστον προηγούμενη συστηματική θεραπεία (Αποτελέσματα από τη Φάση II [BREAK-2])*

Η BRF113710 (BREAK-2) ήταν μία πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη στην οποία συμμετείχαν 92 ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα (Στάδιο IV) με επιβεβαιωμένο θετικό για τη μετάλλαξη BRAF V600E ή V600K μελάνωμα.

Σύμφωνα με την αξιολόγηση των ερευνητών το ποσοστό επιβεβαιωμένης ανταπόκρισης σε ασθενείς με BRAF V600E μεταστατικό μελάνωμα (n=76) ήταν 59% (95% CI: 48,2, 70,3) και η διάμεση DoR ήταν 5,2 μήνες (95% CI: 3,9, μη υπολογίσιμη) με βάση διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 6,5 μηνών. Σε ασθενείς με θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600K μεταστατικό μελάνωμα (n=16) το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 13% (95% CI: 0,0, 28,7) και η διάμεση DoR ήταν 5,3 μήνες (95% CI: 3,7, 6,8). Παρότι περιορισμένη από το χαμηλό αριθμό ασθενών, η διάμεση OS ήταν σε συμφωνία με τα δεδομένα από ασθενείς με BRAF V600E θετικούς όγκους.

#### Επικουρική θεραπεία του μελανώματος Σταδίου III

##### *BRF115532 (COMBI-AD)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabrafenib σε συνδυασμό με το trametinib μελετήθηκε σε μία Φάσης III, πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε ασθενείς με δερματικό μελάνωμα Σταδίου III (Σταδίου IIIA [μεταστάσεις λεμφαδένων >1 mm], IIIB, ή IIIC) με μετάλλαξη BRAF V600 E/K, μετά από πλήρη εξαίρεση.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 ώστε να λάβουν είτε θεραπεία συνδυασμού (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως και trametinib 2 mg μία φορά ημερησίως) είτε δύο εικονικά φάρμακα για μια περίοδο 12 μηνών. Η ένταξη απαιτούσε πλήρη εξαίρεση του μελανώματος με πλήρη λεμφαδενεκτομή εντός 12 εβδομάδων πριν από την τυχαιοποίηση. Κάθε προηγούμενη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία περιλαμβανομένης της ραδιοθεραπείας, δεν ήταν επιτρεπτή. Οι ασθενείς με ιστορικό προηγούμενης κακοήθειας, εάν ήταν ελεύθεροι νόσου για 5 τουλάχιστον χρόνια, ήταν

επιλέξιμοι. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν κακοήθειες με επιβεβαιωμένη ενεργοποίηση μεταλλάξεων RAS δεν ήταν επιλέξιμοι. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν κατά κατάσταση μεταλλάξεων BRAF (V600E έναντι V600K) και στάδιο νόσου πριν τη χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με την 7<sup>η</sup> έκδοση του Συστήματος Σταδιοποίησης του Μελανώματος της American Joint Committee on Cancer (AJCC) (έως υποστάδιο του Σταδίου III, καταδεικνύοντας διαφορετικά επίπεδα εμπλοκής των λεμφαδένων και μεγέθους και εξέλιξης του πρωτογενούς όγκου). Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η εκτιμώμενη από τον ερευνητή ελεύθερη υποτροπή επιβίωση (RFS), η οποία ορίστηκε ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την υποτροπή της νόσου ή το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Ραδιολογική εκτίμηση του όγκου πραγματοποιούνταν κάθε 3 μήνες για τα δύο πρώτα χρόνια και μετέπειτα κάθε 6 μήνες έως την πρώτη υποτροπή. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS, βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο), την απουσία υποτροπής (FFR) και την ελεύθερη απομακρυσμένης μετάστασης επιβίωση (DMFS).

Συνολικά 870 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στους κλάδους της θεραπείας συνδυασμού (n=438) και του εικονικού φαρμάκου (n=432). Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι (99%) και άρρενες (55%), με διάμεση ηλικία τα 51 έτη (18% ήταν ≥65 ετών). Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με νόσο όλων των υποσταδίων του Σταδίου III πριν την εκτομή. 18% αυτών των ασθενών είχαν εμπλοκή των λεμφαδένων ταυτοποιήσιμη μόνο με μικροσκόπιο και χωρίς εξέλιξη του πρωτογενούς όγκου. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν μετάλλαξη BRAF V600E (91%). Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (χρόνος από την τυχαιοποίηση έως την τελευταία επικοινωνία ή το θάνατο) ήταν 2,83 χρόνια στο σκέλος συνδυασμού dabrafenib με trametinib και 2,75 χρόνια στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Αποτελέσματα για την πρωτογενή ανάλυση της RFS παρουσιάζονται στον Πίνακα 14. Η μελέτη έδειξε μια στατιστικά σημαντική διαφορά για το κύριο αποτέλεσμα της RFS μεταξύ των σκελών θεραπείας με διάμεση RFS 16,6 μηνών για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου και με RFS που δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί για το σκέλος του συνδυασμού (HR: 0,47; 95% διάστημα εμπιστοσύνης: (0,39, 0,58);  $p=1,53 \times 10^{-14}$ ). Το όφελος που παρατηρήθηκε ως προς την RFS επιδείχθηκε με συνέπεια σε όλες τις υποομάδες ασθενών περιλαμβανομένων ηλικίας, φύλου και φυλής. Τα αποτελέσματα εμφάνισαν επίσης συνέπεια σε όλους τους παράγοντες διαστρωμάτωσης για το στάδιο της νόσου και τον τύπο μετάλλαξης BRAF V600.

Πίνακας 14 Αποτελέσματα εκτιμώμενης από τον ερευνητή RFS για τη μελέτη BR115532 (COMBI-AD)

<b>Παράμετρος RFSr</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib N=438</b>	<b>Εικονικό φάρμακο N=432</b>
Αριθμός περιστατικών, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Επανεμφάνιση	163 (37%)	247 (57%)
Υποτροπή με απομακρυσμένες μεταστάσεις	103 (24%)	133 (31%)
Θάνατος	3 (<1%)	1 (<1%)
Διάμεσο (μήνες) (95% CI)	NE (44,5, NE)	16,6 (12,7, 22,1)
Αναλογία κινδύνου <sup>[1]</sup> (95% CI)		0,47 (0,39, 0,58)
Τιμή p <sup>[2]</sup>		$1,53 \times 10^{-14}$
1-ετές ποσοστό (95% CI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
2-ετές ποσοστό (95% CI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
3-ετές ποσοστό (95% CI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

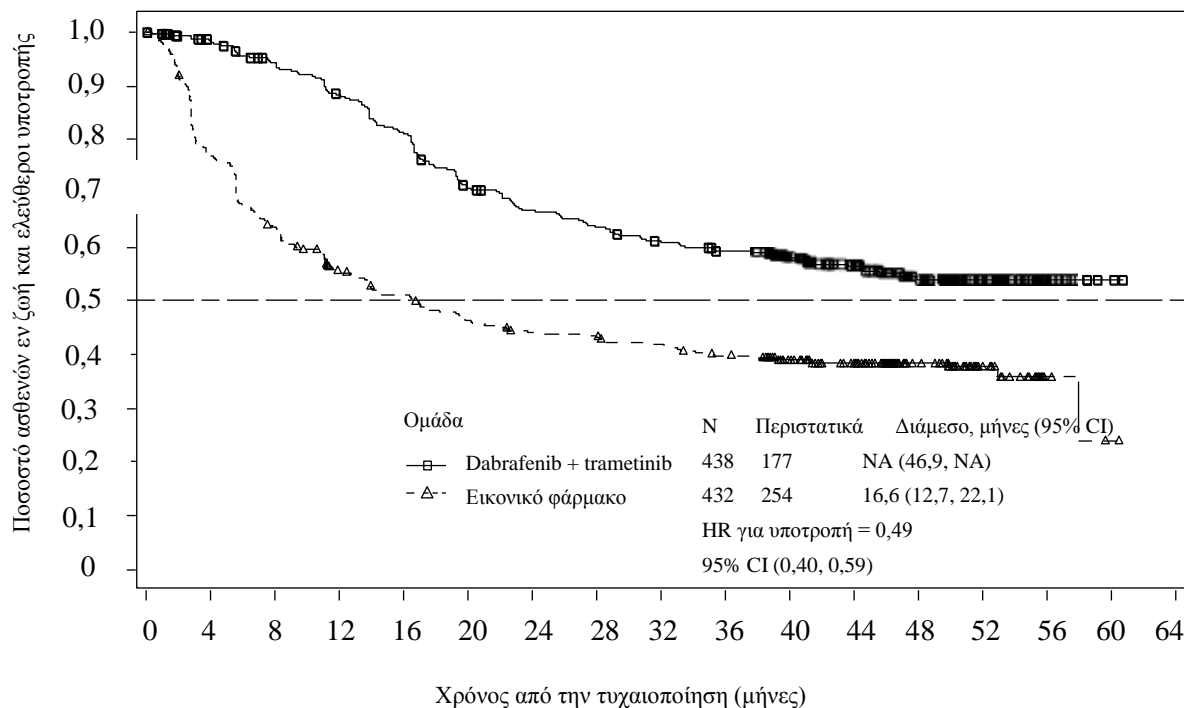
<sup>[1]</sup> Η αναλογία κινδύνου αποκτήθηκε από το διαστρωματωμένο μοντέλο Pike.

<sup>[2]</sup> Ο τιμή p αποκτήθηκε από τη διπλής όψης διαστρωματωμένη δοκιμή logrank (παράγοντες διαστρωμάτωσης ήταν το στάδιο της νόσου – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – και ο τύπος της μετάλλαξης BRAF V600 – V600E vs. V600K)

NE = μη εκτιμήσιμο

Με βάση επικαιροποιημένα δεδομένα με επιπλέον 10 μήνες παρακολούθησης σε σύγκριση με την πρωτογενή ανάλυση (ελάχιστη διάρκεια παρακολούθησης 40 μήνες), το όφελος ως προς την RFS διατηρήθηκε με εκτιμώμενο HR 0,49 [95% CI: (0,40, 0,59)] (Εικόνα 4).

Εικόνα 4 RFS Καμπύλες Kaplan-Meier για τη μελέτη BRF115532 (πληθυσμός ITT, επικαιροποιημένα αποτελέσματα)



Ασθενείς σε κίνδυνο	Χρόνος από την τυχαιοποίηση (μήνες)																
Dabrafenib + Trametinib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Εικονικό φάρμακο		432	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

Με βάση 153 περιστατικά (60[14%] στο σκέλος συνδυασμού και 93 [22%] στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) που αντιστοιχούν σε κλάσμα πληροφορίας 26% του συνολικού στόχου 597 περιστατικών OS, η υπολογιζόμενη αναλογία κινδύνου για την OS ήταν (95% CI: 0,42, 0,79; p=0,0006). Τα αποτελέσματα αυτά δεν πέτυχαν το προκαθορισμένο όριο για να διεκδικήσουν στατιστική σημαντικότητα σε αυτή την πρώτη διάμεση ανάλυση OS (HP=0,50, p=0,000019). Οι εκτιμήσεις επιβίωσης σε 1 και 2 έτη από την τυχαιοποίηση ήταν 97% και 91% στο σκέλος συνδυασμού και 94% και 83% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

### Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα

#### Μελέτη BRF113928

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του dabrafenib σε συνδυασμό με το trametinib μελετήθηκε σε μία Φάσης II, τριών κοορτών, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη και ανοικτή μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με NSCLC σταδίου IV με μετάλλαξη BRAF V600E. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ORR με χρήση των RECIST 1.1 αξιολογημένα από τον ερευνητή. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τα DoR, PFS, OS, ασφάλεια και φαρμακοκινητική πληθυσμού. ORR, DoR και PFS αξιολογήθηκαν επίσης από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) ως ανάλυση ευαισθησίας.

Οι κοορτές εντάχθηκαν διαδοχικά:

- Κοορτή Α: Μονοθεραπεία (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως), εντάχθηκαν 84 ασθενείς. 78 ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει συστηματική θεραπεία για μεταστατική νόσο.
- Κοορτή Β: Θεραπεία συνδυασμού (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως και trametinib 2 mg μία φορά ημερησίως), εντάχθηκαν 59 ασθενείς. 57 ασθενείς είχαν προηγουμένως λάβει 1-3 γραμμές προηγούμενης συστηματικής θεραπείας για μεταστατική νόσο. 2 ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία και περιελήφθησαν στην ανάλυση για τους ασθενείς που συμμετείχαν στην Κοορτή C.
- Κοορτή C: Θεραπεία συνδυασμού (dabrafenib 150 mg δύο φορές ημερησίως και trametinib 2 mg μία φορά ημερησίως), 34 ασθενείς. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν το υπό μελέτη φαρμακευτικό προϊόν ως θεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατική νόσο.

Μεταξύ των συνολικά 93 ασθενών που εντάχθηκαν στις κοορτές της θεραπείας συνδυασμού Β και C, οι ασθενείς ήταν Καυκάσιοι (> 90%), με παρόμοιο ποσοστό θήλεων έναντι αρρένων (54% έναντι 46%), με διάμεση ηλικία 64 έτη στους ασθενείς της δεύτερης ή παραπάνω γραμμής και 68 έτη στους ασθενείς πρώτης γραμμής. Οι περισσότεροι ασθενείς (94%) που εντάχθηκαν στις κοορτές της θεραπείας συνδυασμού είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG 0 ή 1. 26 (28%) δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν ιστολογία μη πλακώδους επιθηλίου. Στον πληθυσμό που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία, 38 ασθενείς (67%) είχαν λάβει μια γραμμή συστηματικής θεραπείας κατά του καρκίνου για μεταστατική νόσο.

Για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του εκτιμηθέντος από τον ερευνητή ORR, Το ORR στον πληθυσμό της θεραπείας πρώτης γραμμής ήταν 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%) και στον πληθυσμό που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία ήταν 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Το αποτέλεσμα αυτό πληροί τη στατιστική σημαντικότητα ώστε να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση ότι το ORR του dabrafenib σε συνδυασμό με trametinib για αυτόν τον πληθυσμό NSLC ήταν λιγότερο ή ίσο με 30%. Τα αποτελέσματα για το ORR που αξιολογήθηκαν από Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου (IRC) συμφωνούσαν με την αξιολόγηση του ερευνητή. Η ανταπόκριση είχε διάρκεια με διάμεση DoR στον πληθυσμό που είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία έφτανε τους 9,8 μήνες (95% CI, 6,9, 16,0) σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, 68% των ασθενών δεν παρουσίασαν επιδείνωση μετά από 9 μήνες. Η διάμεση DoR και PFS δεν μπορούν να υπολογιστούν ακόμα (Πίνακας 15). Η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με trametinib ήταν ανώτερη όταν έμμεσα συγκρίνονταν με τη μονοθεραπεία με dabrafenib στην Κοορτή Α.

Πίνακας 15 Περίληψη της αποτελεσματικότητας στις κοορτές θεραπείας συνδυασμού με βάση την επισκόπηση του ερευνητή και ανεξάρτητη ακτινολογική επισκόπηση

Καταληκτικό σημείο	Ανάλυση	Συνδυασμός 1 <sup>ης</sup> γραμμής N=36 <sup>1</sup>	Συνδυασμός 2 <sup>ης</sup> και πλέον γραμμής N=57 <sup>1</sup>
Συνολική επιβεβαιωμένη ανταπόκριση n (%) (95% CI)	Από τον Ερευνητή	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	38 (66,7%) (52,9, 78,6)
	Από την IRC	22 (61,1%) (43,5, 76,9)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Διάμεση DoR Μήνες (95% CI)	Από τον Ερευνητή Από την IRC	NE <sup>2</sup> (8,3, NE) NE (6,9, NE)	9,8 (6,9, 16,0) 12,6 (5,8, NE)
Διάμεση PFS Μήνες (95% CI)	Από τον Ερευνητή Από την IRC	_ <sup>3</sup> _ <sup>3</sup>	10,2 (6,9, 16,7) 8,6 (5,2, 16,8)
Διάμεση OS Μήνες (95% CI)	-	24,6 (11,7, NE) <sup>4</sup>	18,2 (14,3, NE)

<sup>1</sup> Αποκοπή δεδομένων: 8 Αυγούστου 2016

<sup>2</sup> NE: Μη αξιολογήσιμο

<sup>3</sup> Διάμεση PFS μη εκτιμηθείσα επί του παρόντος

<sup>4</sup> Το ποσοστό περιστατικών για τον υπολογισμό της OS ήταν 28% και έτσι η καθορισμένη διάμεση τιμή χρειάζεται περεταίρω ωρίμανση

#### Παράταση του διαστήματος QT

Χειρότερη δυνατή παράταση του διαστήματος QTc κατά >60 χιλιοστά του δευτερολέπτου (msec) παρατηρήθηκε στο 3% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με dabrafenib (μία περίπτωση >500 msec στον ενιαίο πληθυσμό ασφάλειας). Στη μελέτη Φάσης III MEK115306 κανένας ασθενής από όσους έλαβαν θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib δεν είχε στη χειρότερη περίπτωση παράταση QTcB έως >500 msec. Το QTcB αυξήθηκε περισσότερο από 60 msec από την αρχική τιμή στο 1% (3/209) των ασθενών. Στη μελέτη Φάσης III MEK116513 τέσσερις ασθενείς (1%) που έλαβαν θεραπεία με trametinib σε συνδυασμό με dabrafenib είχαν αύξηση QTcB Βαθμού 3 (>500 msec). Δύο από αυτούς τους ασθενείς είχαν αύξηση QTcB Βαθμού 3 (>500 msec), που ήταν επίσης μια αύξηση >60 msec από την αρχική τιμή.

Η πιθανή επίδραση του dabrafenib στην παράταση του διαστήματος QT αξιολογήθηκε σε μια ειδική μελέτη πολλαπλών δόσεων του διαστήματος QT. Μία δόση dabrafenib που υπερβαίνει τη θεραπευτική δόση, 300 mg δύο φορές ημερησίως, χορηγήθηκε σε 32 ασθενείς με θετικούς στην μετάλλαξη BRAF V600 όγκους. Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σχετική επίδραση της dabrafenib ή των μεταβολιτών της στο διάστημα QTc.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με dabrafenib σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με μελάνομα και συμπαγείς κακοήθεις όγκους (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Το dabrafenib απορροφάται μετά την από του στόματος χορήγηση με διάμεσο χρόνο για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα 2 ώρες μετά από τη δόση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του από του στόματος χορηγούμενου dabrafenib είναι 95% (90% CI: 81, 110%). Η έκθεση στο dabrafenib ( $C_{max}$  και AUC) αυξήθηκε με αναλογικό προς τη δόση τρόπο μεταξύ 12 και 300 mg μετά από χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης αλλά η αύξηση ήταν λιγότερη από αναλογική προς τη δόση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δύο φορές την ημέρα. Μία ελάττωση στην έκθεση παρατηρήθηκε με επαναλαμβανόμενη χορήγηση, πιθανώς λόγω της επαγωγής του ιδίου μεταβολισμού. Οι λόγοι μέσης συσσώρευσης AUC Ημέρα 18/Ημέρα 1 ήταν 0,73. Μετά από χορήγηση 150 mg δύο φορές την ημέρα, η γεωμετρική μέση  $C_{max}$ , AUC(0-τ) και η συγκέντρωση πριν από τη χορήγηση ( $C_t$ ) ήταν 1478 ng/ml, 4341 ng\*hr/ml και 26 ng/ml αντίστοιχα.

Η χορήγηση του dabrafenib μαζί με τροφή ελάττωσε τη βιοδιαθεσιμότητα (η  $C_{max}$  και η AUC μειώθηκαν κατά 51% και 31% αντίστοιχα) και καθυστέρησε την απορρόφηση των καψακίων του dabrafenib σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

### Κατανομή

Το dabrafenib συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος και είναι κατά 99,7% συνδεδεμένο. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση μετά από ενδοφλέβια μικροδοσολογική χορήγηση είναι 46 L.

### Βιομετασχηματισμός

Ο μεταβολισμός του dabrafenib διαμεσολαβείται κυρίως από το CYP2C8 και το CYP3A4 προς σχηματισμό υδροξυ-dabrafenib, το οποίο οξειδώνεται περαιτέρω μέσω του CYP3A4 προς σχηματισμό καρβοξυ-dabrafenib. Το καρβοξυ-dabrafenib μπορεί να αποκαρβοξυλιωθεί μέσω μία μη ενζυμικής διαδικασίας προς σχηματισμό απομεθυλο-dabrafenib. Το καρβοξυ-dabrafenib απεκκρίνεται στη χολή και στα ούρα. Το απομεθυλο-dabrafenib μπορεί, επίσης, να σχηματιστεί στο έντερο και να επαναπορροφηθεί. Το απομεθυλο-dabrafenib μεταβολίζεται από το CYP3A4 σε οξειδωτικούς μεταβολίτες. Η τελική ημίσεια ζωή του υδροξυ-dabrafenib είναι παράλληλη με εκείνη της μητρικής ουσίας με ημίσεια ζωή 10 ωρών ενώ ο καρβοξυ- και ο απομεθυλο-μεταβολίτης παρουσίασαν μεγαλύτερες ημίσειες ζωές (21-22 ώρες). Οι μέσες αναλογίες AUC μεταβολίτη προς μητρική ουσία μετά από χορήγηση επαναληπτικής δόσης ήταν 0,9, 11 και 0,7 για το υδροξυ-, καρβοξυ- και απομεθυλο-dabrafenib αντίστοιχα. Με βάση την έκθεση, τη σχετική δραστηριότητα και τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες, τόσο το υδροξυ- όσο και το απομεθυλο-dabrafenib είναι πιθανό να συμβάλλουν στην κλινική δραστηριότητα του dabrafenib, ενώ η δραστηριότητα του καρβοξυ-dabrafenib δεν είναι πιθανό να είναι σημαντική.

### Αξιολόγηση *in vitro* του δυναμικού αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου

Το dabrafenib είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης P-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp) και του ανθρώπινου BCRP *in vitro*. Ωστόσο, οι μεταφορείς αυτοί έχουν ελάχιστη επίδραση στην από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και απέκκριση του dabrafenib και ο κίνδυνος για κλινικά σχετικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με αναστολείς της Pgp ή του BCRP είναι χαμηλός. Ούτε το dabrafenib ούτε οι 3 κύριοι μεταβολίτες βρέθηκε να είναι αναστολείς της Pgp *in vitro*.

Παρόλο που το dabrafenib και οι μεταβολίτες του, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib και desmethyl-dabrafenib, είναι αναστολείς των ανθρώπινων πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OAT) 1 και OAT3 *in vitro*, και το dabrafenib και ο απομεθυλιωμένος μεταβολίτης του βρέθηκαν να είναι *in vitro* αναστολείς του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) ο κίνδυνος φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης σε αυτούς τους μεταφορείς είναι ελάχιστος με βάση την κλινική έκθεση στο dabrafenib και τους μεταβολίτες του.

## Αποβολή

Η τελική ημίσεια ζωή του dabrafenib μετά από ενδοφλέβια απλή μικροδοσολογική χορήγηση είναι 2,6 ώρες. Η τελική ημίσεια ζωή του dabrafenib μετά από μία απλή από του στόματος δόση είναι 8 ώρες λόγω της περιορισμένης από την απορρόφηση απέκκρισης μετά από χορήγηση από του στόματος (φαρμακοκινητική flip-flop). Η IV κάθαρση πλάσματος είναι 12 l/hr.

Μετά από χορήγηση μίας δόσης από του στόματος, η κύρια οδός απέκκρισης του dabrafenib είναι ο μεταβολισμός, που διαμεσολαβείται από τα CYP3A4 και CYP2C8. Το υλικό που σχετίζεται με το dabrafenib αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα, με το 71% της από του στόματος δόσης να ανακτάται στα κόπρανα και το 23% της δόσης στα ούρα μόνο με τη μορφή μεταβολιτών.

## Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

### Ηπατική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού υποδηλώνει ότι η ελαφρά αυξημένη χολερυθρίνη και/ή τα ελαφρά αυξημένα επίπεδα της AST (με βάση την ταξινόμηση του Εθνικού Αντικαρκινικού Κέντρου [NCI]) δεν επηρεάζουν σημαντικά την από του στόματος κάθαρση του dabrafenib. Επιπλέον, η ήπια ηπατική δυσλειτουργία όπως προσδιορίζεται από τη χολερυθρίνη και την AST δεν είχε σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του dabrafenib στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς ο ηπατικός μεταβολισμός και η χολική απέκκριση αποτελούν τις κύριες οδούς αποβολής του dabrafenib και των μεταβολιτών του, η χορήγηση του dabrafenib θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

### Νεφρική δυσλειτουργία

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού προτείνει ότι η ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει την από του στόματος κάθαρση του dabrafenib. Παρότι τα δεδομένα για τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένα, τα δεδομένα αυτά δεν υποδηλώνουν καμία κλινικά σημαντική επίδραση. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

### Ηλικιωμένοι

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του dabrafenib. Η ηλικία άνω των 75 ετών ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του καρβοξυ- και του απομεθυλο-dabrafenib με 40% μεγαλύτερη έκθεση σε άτομα ηλικίας  $\geq 75$  ετών, σε σχέση με άτομα ηλικίας  $< 75$  ετών.

### Σωματικό βάρος και φύλο

Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, το φύλο και το σωματικό βάρος βρέθηκε να επηρεάζουν την από του στόματος κάθαρση του dabrafenib. Το βάρος, επίσης, επέδρασε στην από του στόματος κατανομή όγκου και στην κατανεμημένη κάθαρση. Αυτές οι φαρμακοκινητικές διαφορές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

### Φυλή

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του dabrafenib μεταξύ των Ασιατών και Καυκάσιων ασθενών. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να αξιολογηθεί η πιθανή επίδραση άλλων φυλών στην φαρμακοκινητική του dabrafenib.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής του dabrafenib σε παιδιατρικούς ασθενείς.



### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες καρκινογένεσης με το dabrafenib. Το dabrafenib δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά.

Σε συνδυασμένες μελέτες θηλυκής γονιμότητας, πρώιμης εμβρυϊκής και εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι αριθμοί των ωθηθικών ωχρών σωματίων μειώθηκαν σε κυοφορούντα θήλεα στα 300 mg/kg/ημέρα (περίπου 3-πλάσια της ανθρώπινης κλινικής έκθεσης με βάση την AUC) αλλά δεν υπήρξαν επιδράσεις στον κύκλο εμμήνου ρύσεως, στο ζευγάρωμα ή στους δείκτες γονιμότητας. Αναπτυξιακή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής θνητότητας και των ελαττωμάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, και διαφορές στο σχήμα του θύμου παρατηρήθηκε στα 300 mg/kg/ημέρα και καθυστερημένη σκελετική ανάπτυξη και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος σε δόση  $\geq 20$  mg/kg/ημέρα ( $\geq 0,5$  φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC).

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες γονιμότητας σε άνδρες με το dabrafenib. Ωστόσο, σε μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων, εκφύλιση/μείωση των όρχεων παρατηρήθηκε σε αρουραίους και σκυλιά ( $\geq 0,2$  φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC). Οι μεταβολές των όρχεων σε αρουραίους και σκυλιά παρέμειναν μετά από μία περίοδο ανάρρωσης 4 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.6).

Καρδιαγγειακές επιδράσεις, που περιλαμβάνουν εκφύλιση/νέκρωση και/ή αιμορραγία των στεφανιαίων αρτηριών, υπερτροφία/αιμορραγία καρδιακής κολποκοιλιακής βαλβίδας και κολπικό ινοαγγειακό πολλαπλασιασμό, παρατηρήθηκαν σε σκυλιά ( $\geq 2$  φορές την κλινική έκθεση με βάση την AUC). Φλεγμονή εστιακή αρτηριακή/περιαγγειακή σε διάφορους ιστούς παρατηρήθηκε σε ποντίκια και αυξημένη επίπτωση ηπατικής αρτηριακής εκφύλισης και αυτόματη καρδιομυοκυτταρική εκφύλιση με φλεγμονή (αυτόματη καρδιομυοπάθεια) παρατηρήθηκε σε αρουραίους ( $\geq 0,5$  και 0.6 φορές την κλινική έκθεση παρατηρήθηκε σε αρουραίους και ποντίκια, αντιστοίχως). Ηπατικές επιδράσεις, περιλαμβανομένης της ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και της φλεγμονής, παρατηρήθηκαν σε ποντίκια ( $\geq 0,6$  φορές την κλινική έκθεση). Βρογχοκυψελιδική φλεγμονή των πνευμόνων παρατηρήθηκε σε μερικά σκυλιά στα  $\geq 20$  mg/kg/ημέρα ( $\geq 9$  φορές την ανθρώπινη κλινική έκθεση με βάση την AUC) και συσχετίστηκε με ρηχή και/ή εργώδη αναπνοή.

Αναστρέψιμες αιματολογικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε σκυλιά και αρουραίους που έλαβαν dabrafenib. Σε μελέτες διάρκειας έως 13 εβδομάδων, παρατηρήθηκαν μειώσεις του αριθμού των δικτυοκυττάρων και/ή της μάζας των ερυθροκυττάρων σε σκυλιά και αρουραίους ( $\geq 10$  και 1,4 φορές την κλινική έκθεση, αντιστοίχα).

Σε μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους νεαρής ηλικίας, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη (μικρότερο μήκος οστών), νεφροτοξικότητα (σωληναριακές εναποθέσεις, αυξημένη επίπτωση φλοιωδών κύστεων και σωληναριακή βασηοφιλία και αναστρέψιμες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις ουρίας και/ή κρεατινίνης) και τοξικότητα των όρχεων (εκφύλιση και σωληναριακή διάταση) ( $\geq 2$  φορές την κλινική έκθεση ενηλίκων ανθρώπων με βάση την AUC).

Το dabrafenib ήταν φωτοτοξικό σε μία *in vitro* δοκιμασία Πρόσληψης Ουδέτερου Ερυθρού (NRU) σε 3T3 ινοβλάστες ποντικού και *in vivo* σε δόσεις  $\geq 100$  mg/kg ( $>44$  φορές την κλινική έκθεση με βάση τη  $C_{max}$ ) σε μία μελέτη από στόματος φωτοτοξικότητας σε άτριχους ποντικούς).

#### Συνδυασμός με trametinib

Σε μία μελέτη σε σκύλους, στην οποία το trametinib και dabrafenib χορηγήθηκαν σε συνδυασμό για 4 εβδομάδες, παρατηρήθηκαν σημεία γαστρεντερικής τοξικότητας και μειωμένος αριθμός λεμφικών κυττάρων του θύμου σε μικρότερες συγκεντρώσεις σε σχέση με τους σκύλους, στους οποίους δόθηκε μονοθεραπεία με trametinib. Κατά τα άλλα, παρατηρήθηκαν παρόμοιες τοξικότητες με τις συγκρίσιμες μελέτες μονοθεραπείας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο των καψακίων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Μαγνήσιο στεατικό  
Κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου

#### Περίβλημα του καψακίου

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Υπρομελλόζη (E464)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Αδιαφανής λευκή φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό γέλης πυριτίου.

Κάθε φιάλη περιέχει είτε 28 είτε 120 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Tafinlar 50 mg σκληρά καψάκια

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg σκληρά καψάκια

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Αυγούστου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Μαΐου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Novartis Pharmaceuticals UK Limited  
Frimley Business Park  
Frimley  
Camberley, Surrey GU16 7SR  
Ηνωμένο Βασίλειο

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Tafinlar 50 mg σκληρά καψάκια  
dabrafenib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει dabrafenib mesilate που ισοδυναμεί με 50 mg dabrafenib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

28 καψάκια  
120 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Περιέχει αφυγραντικό, να μην το αφαιρέσετε ή το καταπιείτε.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tafinlar 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Tafinlar 50 mg καψάκια  
dabrafenib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει dabrafenib mesilate που ισοδυναμεί με 50 mg dabrafenib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

28 καψάκια  
120 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Tafinlar 75 mg σκληρά καψάκια  
dabrafenib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει dabrafenib mesilate που ισοδυναμεί με 75 mg dabrafenib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρά καψάκια

28 καψάκια  
120 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Περιέχει αφυγραντικό, να μην το αφαιρέσετε ή το καταπιείτε.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tafinlar 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΤΗΣ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Tafinlar 75 mg καψάκια  
dabrafenib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει dabrafenib mesilate που ισοδυναμεί με 75 mg dabrafenib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Σκληρό καψάκιο

28 καψάκια  
120 καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ (ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Tafinlar 50 mg σκληρό καψάκιο**

**Tafinlar 75 mg σκληρό καψάκιο**

dabrafenib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως να χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Tafinlar και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tafinlar
3. Πώς να πάρετε το Tafinlar
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tafinlar
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Tafinlar και ποια είναι η χρήση του**

Το Tafinlar είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία dabrafenib. Χρησιμοποιείται είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, το οποίο περιέχει trametinib σε ενήλικες για την αντιμετώπιση ενός τύπου καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα, που έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά.

Το Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη της υποτροπής του μελανώματος μετά την χειρουργική του αφαίρεση.

Το Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση ενός τύπου καρκίνου του πνεύμονα που ονομάζεται μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (NSCLC).

Και τα δύο είδη καρκίνου παρουσιάζουν μία συγκεκριμένη αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται BRAF στη θέση V600. Η μετάλλαξη αυτή στο γονίδιο ενδέχεται να έχει προκαλέσει την ανάπτυξη του καρκίνου. Το φάρμακο στοχεύει σε πρωτεΐνες που παράγονται από αυτό το μεταλλαγμένο γονίδιο BRAF και επιβραδύνει ή σταματά την ανάπτυξη του καρκίνου σας.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tafinlar**

Το Tafinlar θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά για την αντιμετώπιση μελανωμάτων και NSCLC με τη μετάλλαξη BRAF. Επομένως, πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο γιατρός σας θα ελέγξει αυτήν τη μετάλλαξη.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι θα λάβετε θεραπεία με συνδυασμό Tafinlar και trametinib, **διαβάστε το φύλλο οδηγιών του dabrafenib προσεκτικά καθώς και το παρόν φύλλο οδηγιών.**

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Μην πάρετε το Tafinlar:**

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο dabrafenib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Tafinlar. Ο γιατρός σας πρέπει να γνωρίζει αν:

- έχετε **ηπατικά προβλήματα**.
- έχετε ή είχατε ποτέ **νεφρολογικά προβλήματα**.  
Ο γιατρός σας ενδέχεται να πάρει δείγματα για να παρακολουθεί την ηπατική και τη νεφρική λειτουργία σας ενόσω λαμβάνετε το Tafinlar
- **είχατε ένα διαφορετικό τύπο καρκίνου εκτός από μελάνωμα ή NSCLC**, καθώς μπορεί να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης άλλων δερματικών και μη δερματικών καρκίνων όταν παίρνετε το Tafinlar

### **Πριν πάρετε το Tafinlar σε συνδυασμό με το trametinib, ο γιατρός σας πρέπει επίσης να γνωρίζει:**

- εάν έχετε καρδιακά προβλήματα, όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ή προβλήματα με τον τρόπο με τον οποίο χτυπά η καρδιά σας.
- εάν έχετε οφθαλμική προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης της απόφραξης της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό (απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας) ή οίδημα στον οφθαλμό, το οποίο ενδέχεται να προκαλείται από διαρροή υγρού (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια)
- εάν έχετε πνευμονικά ή αναπνευστικά προβλήματα περιλαμβανομένης της δυσκολίας στην αναπνοή που συχνά συνοδεύεται από ένα ξηρό βήχα, δύσπνοια και κόπωση
- εάν έχετε ή είχατε οποιαδήποτε γαστρεντερικά προβλήματα όπως η εκκολωματίτιδα (μικροί σάκκοι με φλεγμονή στο παχύ έντερο) ή μεταστάσεις στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει για εσάς.

### **Καταστάσεις για τις οποίες πιθανώς πρέπει να επαγρυπνείτε**

Μερικά άτομα που παίρνουν το Tafinlar αναπτύσσουν άλλα προβλήματα που μπορεί να είναι σοβαρά. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα για τα οποία θα πρέπει να επαγρυπνείτε για όσο διάστημα λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Μερικά από τα συμπτώματα αυτά (αιμορραγία, πυρετός, δερματικές αλλαγές και οφθαλμικά προβλήματα) αναφέρονται εν συντομία σε αυτή την παράγραφο, αλλά πιο λεπτομερείς πληροφορίες μπορείτε να βρείτε στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες».

#### ***Αιμορραγία***

Η λήψη του Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib μπορεί να προκαλέσει σοβαρή αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της αιμορραγίας στον εγκέφαλό σας, το πεπτικό σύστημα (όπως είναι το στομάχι, το ορθό ή τα έντερα), τους πνεύμονες, και τα άλλα όργανα, και μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν:

- κεφαλαλγίες, ζάλη ή αίσθημα αδυναμίας/διέλευση αίματος στα κόπρανα ή μαύρα κόπρανα
- διέλευση αίματος στα ούρα/όνος στο στομάχι
- βήχας / έμετος με αίμα

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα

### **Πυρετός**

Η λήψη του Tafinlar ή του συνδυασμού Tafinlar και trametinib ενδέχεται να προκαλέσει πυρετό παρόλο που είναι πιθανότερο εάν λαμβάνετε τη θεραπεία συνδυασμού (βλ. επίσης Παράγραφο 4). Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα άτομα με πυρετό ενδέχεται να αναπτύξουν χαμηλή αρτηριακή πίεση, ζάλη ή άλλα συμπτώματα.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν** εμφανίσετε θερμοκρασία άνω των 38,5°C ενώ παίρνετε το φάρμακό σας.

### **Καρδιακή διαταραχή**

Το Tafinlar μπορεί να προκαλέσει καρδιακά προβλήματα, ή να κάνει υπάρχοντα καρδιακά προβλήματα, ακόμη χειρότερα (βλ. επίσης «Καρδιακές παθήσεις» στην παράγραφο 4), σε άτομα που λαμβάνουν Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε καρδιακή διαταραχή.** Ο γιατρός σας θα κάνει εξετάσεις για να ελέγξει αν η καρδιά σας λειτουργεί κανονικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν αισθανθείτε: σαν η καρδιά να χτυπάει δυνατά, να χτυπάει γρήγορα, να χτυπάει ακανόνιστα, ή αν αισθανθείτε ζάλη, κόπωση, λιποθυμία, δύσπνοια ή πρήξιμο στα πόδια. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει εντελώς.

### **Αλλαγές στο δέρμα σας, οι οποίες ενδέχεται να υποδεικνύουν νέο καρκίνο του δέρματος**

Ο γιατρός σας θα ελέγξει το δέρμα σας προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και θα το ελέγχει τακτικά για όσο διάστημα το παίρνετε. **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν** παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στο δέρμα σας ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο ή μετά από τη θεραπεία (βλ. επίσης παράγραφο 4).

### **Οφθαλμολογικά προβλήματα**

**Τα μάτια σας θα πρέπει να εξετάζονται από τον γιατρό σας για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο.**

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν** παρουσιάσετε ερυθρότητα και ερεθισμό των ματιών, θολή όραση, πόνο στο μάτι ή άλλες αλλαγές στην όραση στη διάρκεια της θεραπείας σας (βλ. επίσης παράγραφο 4).

Όταν το tafinlar χορηγείται σε συνδυασμό με trametinib μπορεί να προκαλέσει οφθαλμολογικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της τύφλωσης. Το Trametinib δεν συνιστάται εάν είχατε ποτέ απόφραξη της φλέβας που παροχετεύει το μάτι (απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς).

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε τα παρακάτω συμπτώματα που υποδεικνύουν οφθαλμολογικά προβλήματα: θαμπή όραση, απώλεια της όρασης ή άλλες μεταβολές της όρασης, χρωματιστές κουκίδες στην όραση σας ή οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από αντικείμενα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει εντελώς

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες σχετικά με τον πυρετό, τις αλλαγές στο δέρμα σας και τα οφθαλμολογικά προβλήματα στην παράγραφο 4 αυτού του φυλλαδίου. Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν σας παρουσιαστεί οποιοδήποτε από τα σημεία και τα συμπτώματα που αναφέρονται.**

### ***Ηπατικά προβλήματα***

Το Tafinlar, σε συνδυασμό με trametinib, μπορεί να προκαλέσει προβλήματα με το ήπαρ σας, τα οποία ενδέχεται να εξελιχθούν σε σοβαρές καταστάσεις, όπως είναι η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια, οι οποίες ενδέχεται να είναι θανατηφόρες. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί κατά διαστήματα. Τα σημεία που δείχνουν ότι το ήπαρ σας ενδέχεται να μην λειτουργεί σωστά ενδέχεται να περιλαμβάνουν τα εξής:

- απώλεια όρεξης
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (έμετος)
- πόνος στο στομάχι σας (κοιλία)
- ωχρότητα του δέρματός τους ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών σας (ίκτερος)
- σκουρόχρωμα ούρα
- κνησμός του δέρματός σας

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

### ***Μυϊκός πόνος***

Το Tafinlar, σε συνδυασμό με trametinib μπορεί να οδηγήσει σε αποδόμηση των μυών (ραβδομυόλυση). **Ενημερώστε τον γιατρό σας** το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

- μυϊκός πόνος
- σκούρα ούρα λόγω νεφρικής βλάβης

Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να διακόψει τη θεραπεία σας ή να τη σταματήσει συνολικά.

### ***Οπή στο στομάχι ή στο έντερο (διάτρηση)***

Η λήψη του συνδυασμού Tafinlar και trametinib μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο διάτρησης του τοιχώματος του εντέρου. **Ενημερώστε τον γιατρό σας** το συντομότερο δυνατό, αν έχετε σοβαρό κοιλιακό πόνο.

### ***Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις***

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε άτομα που παίρνουν Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε αλλαγές στο δέρμα σας (βλ. παράγραφο 4 για τα συμπτώματα που πρέπει να γνωρίζετε).

### ***Παιδιά και έφηβοι***

Το Tafinlar δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους. Οι επιδράσεις του Tafinlar σε άτομα μικρότερα των 18 ετών δεν είναι γνωστές.

## Άλλα φάρμακα και Tafinlar

Πριν αρχίσετε τη θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει και τα φάρμακα που αγοράζονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Tafinlar ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Tafinlar μπορεί, επίσης, να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα εξής:

- **φάρμακα ελέγχου γεννήσεων (αντισυλληπτικά)** που περιέχουν ορμόνες, όπως χάπια, ενέσεις ή αυτοκόλλητα
  - βαρφαρίνη και ασενοκουμαρόλη, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την **αραίωση του αίματος**
  - διγοξίνη, που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση **καρδιακών προβλημάτων**
  - φάρμακα για την αντιμετώπιση **μυκητιασικών λοιμώξεων**, όπως κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοκοναζόλη και ποσακοναζόλη
  - ορισμένοι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της **υψηλής αρτηριακής πίεσης**, όπως η διλτιαζέμη, η φελοδιπίνη, η νικαρδιπίνη, η νιφεδιπίνη ή η βεραπαμίλη
  - φάρμακα για την αντιμετώπιση του **καρκίνου**, όπως η καμπαζιταξέλη
  - ορισμένα φάρμακα για τη **μείωση του λίπους (λιπίδια)** στην κυκλοφορία του αίματος, όπως η γεμφιβροζίλη
  - μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση ορισμένων **ψυχιατρικών προβλημάτων**, όπως η αλοπεριδόλη
  - μερικά **αντιβιοτικά**, όπως η κλαριθρομυκίνη, η δοξυκυκλίνη και η τελιθρομυκίνη
  - μερικά φάρμακα για τη **φυματίωση (TB)**, όπως η ριφαμικίνη
  - μερικά φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της **χοληστερόλης**, όπως η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη
  - μερικά **ανοσοκατασταλτικά**, όπως η κυκλοσπορίνη, το tacrolimus και το sirolimus
  - μερικά **αντιπλεγμονώδη** φάρμακα, όπως η δεξαμεθαζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη
  - μερικά φάρμακα για την αντιμετώπιση του **HIV**, όπως η ριτοναβίρη, η αμπρεναβίρη, η ινδιναβίρη, η δαρουναβίρη, η δελαβιδίνη, η εφραβιρένζη, η φοσαμπρεναβίρη, η λοπιναβίρη, η νελφίναβίρη, η τιπραναβίρη, η σακίναβίρη και η αταζαναβίρη
  - μερικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την **ανακούφιση του πόνου**, όπως η φαιντανύλη και η μεθαδόνη
  - φάρμακα για την αντιμετώπιση των σπασμών (**επιληψία**), όπως η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη, η πριμιδόνη, το βαλπροϊκό οξύ ή η καρβαμαζεπίνη
  - **αντικαταθλιπτικά φάρμακα**, όπως η νεφαζοδόνη και το φυτικό φάρμακο βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*)
- ➔ **Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας** αν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά (ή αν δεν είστε σίγουροι). Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας.

Κρατήστε μία λίστα των φαρμάκων που παίρνετε για να μπορείτε να τη δείχνετε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

### **Το Tafinlar δεν συνιστάται κατά την κύηση.**

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Tafinlar δεν συνιστάται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς είναι πιθανό να βλάψει το έμβρυο.
- Αν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μία αξιόπιστη μέθοδο γεννητικού ελέγχου για όσο διάστημα παίρνετε το Tafinlar και για τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της λήψης του και για τουλάχιστον 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του trametinib όταν χορηγείται σε συνδυασμό με το Tafinlar.
- Τα φάρμακα γεννητικού ελέγχου που περιέχουν ορμόνες (όπως χάπια, ενέσεις ή αυτοκόλλητα) ενδέχεται να μην λειτουργούν καλά ενόσω παίρνετε το Tafinlar ή θεραπεία συνδυασμού (Tafinlar μαζί με trametinib). Χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε κάποια άλλη αποτελεσματική μέθοδο ελέγχου γεννήσεων ώστε να μην μείνετε έγκυος για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Αν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Το Tafinlar δεν συνιστάται κατά το θηλασμό.**

**Δεν είναι γνωστό** εάν τα συστατικά αυτού του φαρμάκου μπορούν να περάσουν στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε αν θα πάρετε αυτό το φάρμακο ή αν θα θηλάσετε.

### **Γονιμότητα – για άνδρες και γυναίκες**

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η δραστική ουσία dabrafenib ενδέχεται να μειώσει μόνιμα την γονιμότητα στους άνδρες. Επιπλέον, οι άνδρες που παίρνουν το Tafinlar ενδέχεται να έχουν ελαττωμένο αριθμό σπερματοζωαρίων και ο αριθμός σπερματοζωαρίων μπορεί να μην επιστρέψει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή της λήψης αυτού του φαρμάκου.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Tafinlar, μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις επιλογές για βελτίωση της πιθανότητάς σας να αποκτήσετε παιδιά στο μέλλον.

*Η λήψη Tafinlar με trametinib* μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με την επίδραση αυτού του φαρμάκου στον αριθμό των σπερματοζωαρίων, ρωτήστε τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Tafinlar μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι πιθανό να επηρεάσουν την ικανότητά οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Αποφύγετε την οδήγηση ή τη χρήση μηχανημάτων αν έχετε προβλήματα με την όρασή σας ή αν αισθάνεστε κόπωση ή αδυναμία ή αν τα επίπεδα της ενέργειάς σας είναι χαμηλά.

Περιγραφές αυτών των επιδράσεων παρέχονται στις παραγράφους 2 και 4.

Συζητήστε οποιαδήποτε απορία σας με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Ακόμα και η νόσος σας, τα συμπτώματα και η κατάσταση της θεραπείας σας ενδέχεται να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

### 3. Πώς να πάρετε το Tafinlar

**Πάντοτε να παίρνετε το Tafinlar αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.** Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Πόσο να πάρετε**

Η συνηθισμένη δόση του Tafinlar είτε όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με trametinib είναι δύο καψάκια των 75 mg δύο φορές την ημέρα (που αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 300 mg). Η συνιστώμενη δόση του trametinib όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με Tafinlar είναι 2 mg την ημέρα.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα πρέπει να λάβετε χαμηλότερη δόση αν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Tafinlar διατίθεται, επίσης, σε καψάκια των 50 mg αν συνιστάται μία ελάττωση της δόσης.

**Μην πάρετε περισσότερο Tafinlar από όσο σας έχει συστήσει ο γιατρός σας** καθώς αυτό ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.

#### **Πώς να το πάρετε**

Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό, το ένα μετά το άλλο.

Μην μασάτε ή θρυμματίζετε τα καψάκια καθώς με τον τρόπο αυτό χάνουν τη δραστηριότητά τους.

Παίρνετε το Tafinlar δύο φορές την ημέρα με άδειο στομάχι. Αυτό σημαίνει ότι

- μετά τη λήψη του Tafinlar, πρέπει να περιμένετε **τουλάχιστον 1 ώρα** πριν φάτε ή
- αφού φάτε, πρέπει να περιμένετε **τουλάχιστον 2 ώρες** πριν πάρετε το Tafinlar

Να παίρνετε το Tafinlar πρωί και βράδυ με περίπου 12 ώρες διαφορά. Να παίρνετε τις πρωινές και τις βραδινές δόσεις του Tafinlar τις ίδιες ώρες κάθε ημέρα. Αυτό θα αυξήσει την πιθανότητα να θυμάστε τη λήψη των καψακίων.

Μην παίρνετε ταυτόχρονα τις πρωινές και τις βραδινές δόσεις του Tafinlar.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tafinlar από την κανονική**

Αν πάρετε πολλά καψάκια Tafinlar, **επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας για να ζητήσετε συμβουλές.** Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Tafinlar με αυτές τις οδηγίες χρήσης.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tafinlar**

Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από τη δόση που ξεχάσατε, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τη δόση που ξεχάσατε, παραλείψτε τη δόση αυτή και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα καψάκια σας στις τακτικές ώρες όπως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Tafinlar**

Συνεχίστε τη λήψη του Tafinlar για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην το διακόψετε, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Πως θα πρέπει να παίρνετε το Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib**

- Πάρτε το Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας. Μην αλλάξετε τη δόση σας ή σταματήσετε το Tafinlar ή το trametinib εκτός εάν σας το έχει πει ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας.
- Παίρνετε το **Tafinlar μία φορά την ημέρα** και παίρνετε το **trametinib δύο φορές την ημέρα**. Μπορεί να είναι καλό γι' εσάς να συνηθίσετε να παίρνετε και τα δύο φάρμακα την ίδια ώρα κάθε μέρα. Οι δόσεις του Tafinlar θα πρέπει να χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Το trametinib θα πρέπει να λαμβάνεται **είτε** με την πρωινή δόση του Tafinlar **είτε** με τη βραδινή δόση του Tafinlar.
- Πάρτε το Tafinlar και το trametinib με άδειο στομάχι, τουλάχιστον μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά από το γεύμα. Πάρτε τα ολόκληρα με ένα γεμάτο ποτήρι νερό.
- Εάν παραλείψετε μία δόση του Tafinlar ή του trametinib, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε: Μην αναπληρώσετε τις δόσεις που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη δόση σας στον συνήθη χρόνο σας:
  - Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 6 ώρες από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του Tafinlar, η οποία λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα.
  - Εάν έχουν περάσει λιγότερες από 12 ώρες από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του trametinib, η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα.
- Εάν πάρετε υπερβολική ποσότητα Tafinlar ή trametinib, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, το νοσηλευτή ή τον φαρμακοποιό σας. Έχετε μαζί σας τα καψάκια του Tafinlar και τα δισκία του trametinib όταν είναι δυνατό. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Tafinlar και του trametinib μαζί με το κάθε φύλλο οδηγιών.
- Εάν εμφανίσετε παρενέργειες, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα πρέπει να πάρετε μικρότερες δόσεις Tafinlar και/ή Tafinlar. Πάρτε τις δόσεις του Tafinlar και του Tafinlar ακριβώς όπως σας έχει πει ο γιατρός, ο νοσοκόμος ή ο φαρμακοποιός σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο Tafinlar**

##### **Πιθανές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

###### *Αιμορραγικά προβλήματα*

Το Tafinlar μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αιμορραγικά προβλήματα, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib. Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για να λάβετε ιατρική βοήθεια εάν εμφανίζετε ασυνήθιστα σημεία αιμορραγίας, όπως:

- κεφαλαλγίες, ζάλη, ή αδυναμία
- αιμόπτυση ή θρόμβοι αίματος
- εμετός που περιέχει αίμα ή που μοιάζει να έχει καφέ απόχρωση
- ερυθρά ή μαύρα κόπρανα που ομοιάζουν με πίσσα

###### *Πυρετός*

Η λήψη του Tafinlar ενδέχεται να προκαλέσει πυρετό σε περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε πυρετό**

**(θερμοκρασία 38,5°C ή μεγαλύτερη) ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο.** Αυτοί θα πραγματοποιήσουν εξετάσεις για να διαπιστώσουν αν υπάρχουν άλλες αιτίες για τον πυρετό και να αντιμετωπίσουν το πρόβλημα.

Σε μερικές περιπτώσεις, τα άτομα με πυρετό μπορεί να εμφανίσουν χαμηλή αρτηριακή πίεση και ζάλη. Αν ο πυρετός είναι σοβαρός, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει τη διακοπή της λήξης του Tafinlar για όσο διάστημα αντιμετωπίζεται ο πυρετός με άλλα φάρμακα. Όταν ελεγχθεί ο πυρετός, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συστήσει να αρχίσετε και πάλι τη λήψη του Tafinlar.



### Καρδιακές παθήσεις

Το Tafinlar μπορεί να επηρεάσει το πόσο καλά αντλεί αίμα η καρδιά σας όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib. Είναι πιο πιθανό να επηρεάσει άτομα που έχουν προϋπάρχον καρδιολογικό πρόβλημα. Θα εξετάξετε για τυχόν καρδιολογικά προβλήματα όσο παίρνετε Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib. Στα σημεία και τα συμπτώματα των καρδιολογικών προβλημάτων περιλαμβάνονται:

- αίσθημα ότι η καρδιά σας χτυπάει δυνατά, αίσθημα ταχυπαλμίας ή ακανόνιστοι καρδιακοί κτύποι
- ζάλη
- κόπωση
- τάση για λιποθυμία
- λαχάνιασμα
- οίδημα των κάτω άκρων

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** το συντομότερο δυνατό, εάν εμφανίσετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα, είτε για πρώτη φορά είτε εάν επιδεινωθούν.

### Μεταβολές στο δέρμα σας

- Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις σε άτομα που παίρνουν Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib (συχνότητα μη γνωστή). Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα: Κοκκινωπά μπαλώματα στον κορμό τα οποία είναι κυκλικά ή σε σχήμα στόχου, με φυσαλίδες στο κέντρο. Ξεφλούδισμα του δέρματος. Πληγές στο στόμα, το λαιμό, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τα μάτια. Πυρετός και συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη μπορεί να προηγηθούν αυτών των σοβαρών δερματικών εξανθημάτων (σύνδρομο Stevens-Johnson).
- Γενικευμένο εξάνθημα, πυρετός και διογκωμένοι λεμφαδένες (σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας στο φάρμακο).  
➔ **Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο και αναζητείστε ιατρική φροντίδα αμέσως.**

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το Tafinlar μπορεί συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) να αναπτύξουν ένα διαφορετικό τύπο καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται *καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (cuSCC)*. Άλλοι μπορεί να αναπτύξουν έναν τύπο καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται *βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC)*. Συνήθως, αυτές οι δερματικές αλλαγές παραμένουν τοπικές και μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά και η θεραπεία με το Tafinlar μπορεί να συνεχιστεί χωρίς διακοπή.

Κάποια άτομα που παίρνουν το Tafinlar μπορεί, επίσης, να παρατηρήσουν την εμφάνιση νέων μελανωμάτων. Τα μελανώματα αυτά αφαιρούνται συνήθως χειρουργικά και η θεραπεία με το Tafinlar μπορεί να συνεχιστεί χωρίς διακοπή.

Ο γιατρός θα εξετάσει το δέρμα σας πριν αρχίσετε τη λήψη του Tafinlar και, στη συνέχεια, θα το εξετάζει κάθε μήνα για όσο διάστημα παίρνετε αυτό το φάρμακο και για 6 μήνες αφότου διακόψετε τη λήψη του. Αυτό γίνεται για να ελέγχεται η εμφάνιση νέων καρκίνων του δέρματος.

Ο γιατρός θα εξετάσει, επίσης, το κεφάλι, τον αυχένα, το στόμα και τους λεμφαδένες σας, ενώ και θα εξετάζονται σε τακτική βάση ο θώρακας και η περιοχή του στομάχου σας με ακτινολογική εξέταση (ονομάζεται αξονική τομογραφία). Θα κάνετε, επίσης, εξετάσεις αίματος. Οι εξετάσεις αυτές γίνονται για να διαπιστωθεί εάν αναπτύσσεται κάποιος άλλος τύπος καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο, μέσα στο σώμα σας. Εξετάσεις της πυέλου (στις γυναίκες) και εξετάσεις της πρωκτικής περιοχής επίσης συνιστώνται πριν από και μετά το πέρας της θεραπείας σας.

Εξετάζετε τακτικά το δέρμα σας για όσο διάστημα παίρνετε το Tafinlar

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω:

- νέα ελιά
  - δερματικό έλκος ή ερυθρή διόγκωση που αιμορραγεί ή δεν επουλώνεται
  - αλλαγή ενός σπύλου σε μέγεθος ή χρώμα
- ➔ **Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα – είτε για πρώτη φορά είτε σε περίπτωση επιδείνωσης.

**Δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα)** μπορεί να εμφανισθούν ενόσω παίρνετε Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib. **Ενημερώστε τον γιατρό** αν παρουσιάσετε δερματικό εξάνθημα όσο παίρνετε Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib.

#### *Οφθαλμολογικά προβλήματα*

Ασθενείς που λαμβάνουν το Tafinlar μόνο του μπορεί όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα) να αναπτύξουν ένα οφθαλμολογικό πρόβλημα που ονομάζεται ραγοειδίτιδα, το οποίο θα μπορούσε να βλάψει την όρασή σας αν δεν αντιμετωπιστεί. Αυτό μπορεί να συμβεί συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib.

Η ραγοειδίτιδα μπορεί να αναπτυχθεί ταχέως και τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- ερυθρότητα και ερεθισμό των ματιών
- θολή όραση
- πόνο στο μάτι
- αυξημένη ευαισθησία στο φως
- επιπλέουσες κηλίδες μπροστά στα μάτια

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας** αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

Το Tafinlar μπορεί να προκαλέσει οφθαλμολογικά προβλήματα όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με trametinib. Το trametinib δεν συνιστάται αν είχατε ποτέ απόφραξη της φλέβας που παροχετεύει τον οφθαλμό (απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας). Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει οφθαλμολογική εξέταση πριν από τη λήψη του Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib και κατά τη διάρκεια της λήψης του. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του trametinib ή να σας παραπέμψει σε ειδικό, σε περίπτωση που αναπτύξετε σημεία και συμπτώματα στην όρασή σας που περιλαμβάνουν:

- απώλεια της όρασης
- ερυθρότητα και ερεθισμό των οφθαλμών
- χρωματιστές κουκίδες στην όραση σας
- οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από αντικείμενα)
- θαμπή όραση

➔ **Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας** αν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.

**Είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αν παρουσιάσετε αυτά τα συμπτώματα**, ιδίως αν έχετε ένα επώδυνο, ερυθρό μάτι που δεν καθαρίζει γρήγορα. Αυτοί μπορεί να κανονίσουν να σας δει ένας οφθαλμίατρος για μία πλήρη οφθαλμολογική εξέταση.

**Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρατηρήσετε όταν παίρνετε το Tafinlar μόνο έχουν ως εξής.**

*Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)*

- Θήλωμα (τύπος δερματικού όγκου, ο οποίος δεν είναι συνήθως επιβλαβής)
- Μειωμένη όρεξη
- Πονοκέφαλος
- Βήχας
- Αδιαθεσία (ναυτία), τάση προς έμετο (έμετος)
- Διάρροια
- Πάχυνση της εξωτερικής στιβάδας του δέρματος
- Ασυνήθιστη τριχόπτωση ή λέπτυνση των μαλλιών
- Εξάνθημα
- Ερυθρότητα και πρήξιμο των παλαμών, των δαχτύλων και των πελμάτων των ποδιών (βλ. «Μεταβολές στο δέρμα σας» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος ή πόνος στα χέρια ή στα πόδια
- Πυρετός (βλ. «Πυρετός» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Έλλειψη ενέργειας
- Ρίγη
- Αίσθημα αδυναμίας

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)*

- Δερματικές επιδράσεις που περιλαμβάνουν σκληρές φολιδώδεις δερματικές πλάκες, καφέ ή κιτρινωπή πάχυνση του δέρματος, δερματικά οζίδια, ξηροδερμία, στιλπνές φουσκάλες, ανοιχτά έλκη, κνησμό ή ερυθρότητα του δέρματος, αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο (βλ. «Μεταβολές στο δέρμα σας» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Δυσκοιλιότητα
- Γριπώδης συνδρομή

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν στις αιματολογικές σας εξετάσεις*

- Χαμηλός φώσφορος στο αίμα, που παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις
- Αύξηση του σακχάρου (γλυκόζη) αίματος, που παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις

*Οχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)*

- Νέο μελάνωμα
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)
- Φλεγμονή του ματιού (ραγοειδίτιδα, βλ. «Οφθαλμολογικά προβλήματα» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Φλεγμονή του παγκρέατος (που προκαλεί ισχυρό κοιλιακό πόνο)
- Φλεγμονή της λιπώδους στιβάδας κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα)
- Νεφρολογικά προβλήματα, νεφρική ανεπάρκεια
- Φλεγμονή των νεφρών

## **Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Tafinlar και το trametinib λαμβάνονται μαζί**

Όταν παίρνετε μαζί το Tafinlar και το trametinib, ενδέχεται να εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται στους καταλόγους που ακολουθούν, παρόλο που η συχνότητα ενδέχεται να αλλάξει (αυξηθεί ή μειωθεί).

Μπορεί να εμφανίσετε, επίσης, **επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της λήψης του trametinib** παράλληλα με το Tafinlar.

Ενημερώστε τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατό εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, είτε για πρώτη φορά είτε εάν επιδεινωθούν.

Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης του trametinib για λεπτομέρειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να εμφανίσετε με το trametinib.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που ενδέχεται να παρατηρήσετε όταν παίρνετε το Tafinlar σε συνδυασμό με trametinib έχουν ως εξής:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Ρινική και φαρυγγική φλεγμονή
- Μειωμένη όρεξη
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Αιμορραγία σε διάφορα σημεία του οργανισμού, η οποία μπορεί να είναι ήπια ή σοβαρή (αιμορραγία)
- Βήχας
- Πόνος στο στομάχι
- Δυσκοιλιότητα
- Διάρροια
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος)
- Εξάνθημα, ξηροδερμία, κνησμός, προβλήματα τύπου ακμής,
- Αρθραλγία, μυαλγία ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- Μυϊκοί σπασμοί
- Έλλειψη ενέργειας, αίσθημα αδυναμίας
- Ρίγη
- Οίδημα στα χέρια ή τα πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Πυρετός
- Γριπώδης νόσος

*Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν στις αιματολογικές σας εξετάσεις*

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις αιματολογικές εξετάσεις σε σχέση με το ήπαρ

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)*

- Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος
- Δερματικές επιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων λοίμωξης του δέρματος (κυτταρίτιδας), φλεγμονής των τριχικών θυλακίων στο δέρμα, διαταραχές των ονύχων, όπως είναι οι μεταβολές στην κοίτη του όνυχα, ο πόνος στον όνυχα, η λοίμωξη και το οίδημα των παρανυχιδών δερματικού εξανθήματος με πυώδεις φουσκάλες, δερματικού καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων (είδους καρκίνου του δέρματος), θήλωμα (τύπος δερματικού όγκου, ο οποίος δεν είναι συνήθως επιβλαβής), εκβλαστήσεις τύπου ακροχορδόνων, αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο (βλ. επίσης «Μεταβολές στο δέρμα σας» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Αφυδάτωση (χαμηλά επίπεδα ύδατος ή υγρού)
- Θολή όραση, προβλήματα όρασης, φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- Λιγότερο αποτελεσματική λειτουργία της καρδιάς

- Χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- Εντοπισμένο οίδημα ιστών
- Δύσπνοια
- Ξηροστομία
- Ερεθισμένο στόμα ή στοματικά έλκη, φλεγμονή των βλεννογόνων
- Προβλήματα που μοιάζουν με ακμή
- Πάχυνση της εξωτερικής στιβάδας του δέρματος (υπερκεράτωση), πλάκες από παχύ σκληρό με λέπια δέρμα (ακτινική κεράτωση), σκασμένο ή με ρωγμές δέρμα
- Αυξημένη εφίδρωση, νυχτερινές εφιδρώσεις
- Μη φυσιολογική απώλεια ή λέπτυνση τριχών
- Ερυθρά επώδυνα άνω και κάτω άκρα
- Φλεγμονή της λιπώδους στιβάδας κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα)
- Φλεγμονή των βλεννογόνων
- Οίδημα του προσώπου

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να εμφανιστούν στις αιματολογικές σας εξετάσεις*

- Χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων
- Μείωση στον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), των αιμοπεταλίων αίματος (κύτταρα που βοηθούν στην πήξη του αίματος) και ενός τύπου των λευκοκυττάρων (λευκοπενία)
- Χαμηλά επίπεδα νατρίου (υπονατριαιμία) ή φωσφόρου (υποφωσφαταιμία) στο αίμα
- Αύξηση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα
- Αύξηση στην κρεατινική φωσφοκινάση, ένζυμο που εντοπίζεται κυρίως στην καρδιά, τον εγκέφαλο και τον σκελετικό μυ
- Αύξηση σε ορισμένες ουσίες (ένζυμα), τα οποία παράγονται από το ήπαρ

*Μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)*

- Εμφάνιση νέου καρκίνου στο δέρμα (μελάνωμα)
- Ακροχορδώνες
- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)
- Οφθαλμικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος στους οφθαλμούς που προκαλείται από διαρροή υγρού (χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια), διαχωρισμού της φωτοευαίσθητης μεμβράνης στο πίσω μέρος του οφθαλμού (αμφιβληστροειδούς) από τις υποστηρικτικές στοιβάδες (αποκόλληση αμφιβληστροειδούς) και οίδημα γύρω από τους οφθαλμούς
- Καρδιακός ρυθμός που είναι χαμηλότερος από το φυσιολογικό εύρος ή/και μείωση στην καρδιακή συχνότητα
- Φλεγμονή των πνευμόνων (πνευμονίτιδα)
- Φλεγμονή του παγκρέατος
- Φλεγμονή των εντέρων (κολίτιδα)
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Φλεγμονή των νεφρών

*Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1000 άτομα):*

- Οπή (διάτρηση) στο στομάχι ή το έντερο

*Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)*

- φλεγμονή του καρδιακού μυός (μυοκαρδίτιδα), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δύσπνοια, πυρετό, αίσθημα παλμών και πόνο στο στήθος
- Δέρμα που φλεγμαίνει και ξεφλουδίζει (αποφολιδωτική δερματίτιδα)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε, επίσης, να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Tafinlar**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε το Tafinlar μετά την ημερομηνία λήξης (ΛΗΞΗ) που αναφέρεται στην ετικέτα της φιάλης και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τί περιέχει το Tafinlar**

- Η δραστική ουσία είναι το dabrafenib. Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει dabrafenib mesilate που ισοδυναμεί με 50 mg ή 75 mg dabrafenib.
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, στεατικό μαγνήσιο, κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), διοξείδιο του τιτανίου (E171) και υπρομελλόζη (E464). Επιπλέον, τα καψάκια είναι τυπωμένα με μαύρο μελάνι που περιέχει μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), κόμμεα λάκκας και προπυλενογλυκόλη.

### **Εμφάνιση του Tafinlar και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα σκληρά καψάκια Tafinlar 50 mg είναι αδιαφανή σκούρου ερυθρού χρώματος και φέρουν εντυπωμένα τα «GS TEW» και «50 mg».

Τα σκληρά καψάκια Tafinlar 75 mg είναι αδιαφανή σκούρου ροζ χρώματος και φέρουν εντυπωμένα τα «GS LHF» και «75 mg».

Τα φιαλίδια είναι αδιαφανή λευκά από πλαστικό με βιδωτά πώματα από πλαστικό.

Τα φιαλίδια περιέχουν, επίσης, αφυγραντικό γέλης πυριτίου σε έναν μικρό περιέκτη σε σχήμα κυλίνδρου. Το αφυγραντικό πρέπει να διατηρείται μέσα στο φιαλίδιο και δεν πρέπει να καταπίνεται.

Τα σκληρά καψάκια Tafinlar 50 mg και 75 mg διατίθενται σε συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 120 καψάκια, Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Ισπανία  
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16  
7SR, Ηνωμένο Βασίλειο  
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Νυρεμβέργη, Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Τел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.