

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Tafinlar 50 mg harde kapsler

Tafinlar 75 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tafinlar 50 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 50 mg dabrafenib.

Tafinlar 75 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 75 mg dabrafenib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel (kapsel).

Tafinlar 50 mg harde kapsler

Opake, mørkerøde kapsler, ca. 18 mm lange, hvor kapselskallet er preget med 'GS TEW' og '50 mg'.

Tafinlar 75 mg harde kapsler

Opake, mørkerosa kapsler, ca. 19 mm lange, hvor kapselskallet er preget med 'GS LHF' og '75 mg'.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Melanom

Dabrafenib som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).

#### Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Dabrafenib i kombinasjon med trametinib er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med dabrafenib bør igangsettes og overvåkes av kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Før behandling med dabrafenib igangsettes, må BRAF V600-mutasjonsstatus for pasientens tumor være bekreftet med en validert test.

Effekt og sikkerhet av dabrafenib har ikke blitt fastslått hos pasienter med villtype BRAF-melanom eller villtype BRAF NSCLC, og dabrafenib skal derfor ikke brukes hos pasienter med villtype BRAF-melanom eller villtype BRAF NSCLC (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Dosering

Anbefalt dose av dabrafenib, enten som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib, er 150 mg (to 75 mg kapsler) to ganger daglig (som tilsvarer en daglig dose på 300 mg). Anbefalt dose av trametinib, i kombinasjon med dabrafenib, er 2 mg én gang daglig.

### Behandlingsvarighet

Behandling bør fortsette inntil pasienten ikke lenger drar fordel av behandlingen eller til utvikling av uakseptabel toksisitet (se tabell 2).

### Glemte doser

Dersom en dose med dabrafenib glemmes skal den ikke tas hvis det er mindre enn 6 timer til neste planlagte dose.

Dersom en dose med trametinib blir glemt, når dabrafenib blir gitt i kombinasjon med trametinib, skal trametinibdosen kun tas dersom det er mer enn 12 timer til neste planlagte dose.

### Dosejusteringer

Dabrafenib er tilgjengelig i to kapselstyrker (50 mg og 75 mg) for effektiv dosejustering om det er nødvendig.

Ved bivirkninger kan det være nødvendig med midlertidig behandlingsavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling (se tabell 1 og 2).

Dosejustering eller midlertidig avbrudd anbefales ikke ved bivirkninger som kutant plateepitelkarsinom (cuSCC) eller ved nye primære melanomer (se pkt. 4.4).

Behandlingen bør avbrytes midlertidig hvis pasientens temperatur er  $\geq 38,5$  °C. Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon (se pkt. 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig ved uveitt så lenge øyebetennelsen kontrolleres ved effektiv lokal behandling. Responderer ikke uveitten på lokal okulær behandling, seponer dabrafenib inntil øyebetennelsen bedres og gjeninnfør deretter dabrafenib med en reduksjon på ett dosenivå (se pkt. 4.4).

Anbefalte dosereduksjoner og anbefalte dosejusteringer er oppgitt i henholdsvis tabell 1 og 2.

Tabell 1 Anbefalte dosereduksjoner

Dosenivå	Dabrafenibdose Brukt som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib	Trametinibdose* Kun i kombinasjon med dabrafenib
Startdose	150 mg to ganger daglig	2 mg én gang daglig
1. dosereduksjon	100 mg to ganger daglig	1,5 mg én gang daglig
2. dosereduksjon	75 mg to ganger daglig	1 mg én gang daglig
3. dosereduksjon	50 mg to ganger daglig	1 mg én gang daglig
Dosejustering for dabrafenib under 50 mg to ganger daglig er ikke anbefalt, enten som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib. Dosejustering for trametinib under 1 mg én gang daglig er ikke anbefalt i kombinasjon med dabrafenib.		
*Vennligst se preparatomtalen til trametinib, Dosering og administrasjonsmåte, for instruksjoner vedrørende monoterapibehandling med trametinib.		

Tabell 2: Dosejusteringsskjema basert på bivirkningsgrad

Grad (CTC-AE)*	Anbefalte dosejusteringer for dabrafenib Brukt som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib
Grad 1 eller Grad 2 (Tolererbar)	Fortsett behandling og overvåk som klinisk indisert.
Grad 2 (ikke-tolererbar) eller Grad 3	Avbryt behandlingen inntil toksisitet er grad 0 til 1 og reduser med ett dosenivå ved gjenopptakelse av behandling.
Grad 4	Seponer permanent, eller avbryt behandlingen inntil toksisitet er grad 0 til 1 og reduser med ett dosenivå ved gjenopptakelse av behandling.
* Intensiteten av de kliniske bivirkningene er gradert i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0	

Ved effektiv bivirkningshåndtering kan en trinnvis doseeskalering vurderes i henhold til de samme doseringstrinnene som ved dosereduksjon. Dabrafenibdosen skal ikke overskride 150 mg to ganger daglig.

Dersom behandlingsrelaterte toksisiteter forekommer når dabrafenib brukes i kombinasjon med trametinib, bør begge behandlingsdosene reduseres, midlertidig avbrytes eller seponeres. Dette gjelder ikke dersom dosejusteringer er nødvendig for en av de to behandlingene som beskrevet under for pyreksi, uveitt, ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner (primært relatert til dabrafenib), redusert venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon (LVEF), retinal veneokklusjon (RVO), retinal pigmentepitelavløsning (RPED) og interstitiell lungesykdom (ILD)/lungebetennelse (primært relatert til trametinib).

Dosejusteringsunntak (hvor kun én av to behandlinger er doseredusert) for visse bivirkninger

*Pyreksi*

Hvis en pasients kroppstemperatur er  $\geq 38,5$  °C når dabrafenib brukes som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib, bør behandling med dabrafenib avbrytes (se tabell 2 for veiledning om dosejustering). Trametinibdosen skal opprettholdes. Behandling med antipyretiske midler som ibuprofen eller acetaminofen/paracetamol bør startes opp. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller der antipyretika er utilstrekkelig. Pasienten bør evalueres for tegn og symptomer på infeksjon, og om nødvendig behandles i tråd med lokale retningslinjer (se pkt. 4.4).

Når feberen avtar bør dabrafenibbehandlingen, sammen med et passende profylaktisk antipyretikum, gjeninnføres, enten 1) med samme dose, eller 2) redusert med ett dosenivå hvis feberen er tilbakevendende og/eller fulgt av andre alvorlige symptomer inkludert dehydrering, hypotensjon eller nyresvikt.

#### *Uveitt*

Det er ikke nødvendig med dosejusteringer ved uveitt dersom effektive lokale behandlinger kan kontrollere øyebetennelsen. Dersom uveitten ikke responderer på lokal behandling, skal dabrafenibbehandlingen avbrytes midlertidig til øyebetennelsen bedres og deretter skal dabrafenibbehandlingen fortsettes, redusert med ett dosenivå. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib dersom det tas i kombinasjon med dabrafenib (se pkt. 4.4).

#### *Ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner*

En nytte-risikovurdering bør gjøres før behandlingen med dabrafenib fortsettes hos pasienter med ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner. Det er ikke nødvendig med dosejusteringer av trametinib dersom det tas i kombinasjon med dabrafenib.

#### *Redusert venstre ventrikkel ejejsjonsfraksjon (LVEF)/venstre ventrikkeldysfunksjon*

Hvis dabrafenib blir brukt i kombinasjon med trametinib og absolutt reduksjon av LVEF er på > 10 % sammenlignet med "baseline", og ejejsjonsfraksjonen er lavere enn institusjonens nedre normalverdi (LLN), vennligst se preparatomtalen til trametinib (se pkt. 4.2) for veiledning om dosejusteringer av trametinib. Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

#### *Retinal veneokklusjon (RVO) og retinal pigmentepitelavløsning (RPED)*

Dersom pasienten rapporterer nye synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, tåkesyn eller synstap på et hvilket som helst tidspunkt under kombinasjonsbehandlingen med dabrafenib og trametinib, vennligst se preparatomtalen til trametinib for veiledning om dosejusteringer av trametinib (se pkt. 4.2). Det er ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

#### *Interstitiell lungesykdom (ILD)/lungebetennelse*

For pasienter behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib med mistenkt ILD eller lungebetennelse, deriblant pasienter som har nye eller progressive lungesyntomer og funn, inkludert pasienter under utredning for hoste, dyspné, hypoksi, pleural effusjon eller infiltrater, vennligst se preparatomtalen til trametinib (se pkt. 4.2) for veiledning om dosejustering av trametinib. Ved tilfeller av ILD eller lungebetennelse er det ikke nødvendig med dosejustering av dabrafenib dersom det tas i kombinasjon med trametinib.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen tilgjengelige data hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og mulig behov for dosejustering kan ikke fastslås (se pkt. 5.2). Dabrafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved monoterapi eller i kombinasjon med trametinib.

#### Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det er ingen tilgjengelige data hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, og mulig behov for dosejustering kan ikke fastslås (se pkt. 5.2). Levermetabolisme og gallesekresjon er de primære eliminasjonsveiene til dabrafenib og metabolitter, og pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon kan få økt eksponering. Dabrafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ved monoterapi eller i kombinasjon med trametinib.

### Ikke-kaukasiske pasienter

Begrensede data på sikkerhet og effekt av dabrafenib hos ikke-kaukasiske pasienter er tilgjengelig. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til dabrafenib mellom asiatiske og kaukasiske pasienter. Ingen dosejustering av dabrafenib er nødvendig hos asiatiske pasienter.

### Eldre

Ingen spesiell justering av startdosen er nødvendig hos pasienter > 65 år.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av dabrafenib hos barn og ungdom (< 18 år) har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data. Studier med juvenile dyr har vist bivirkninger av dabrafenib som ikke er sett hos voksne dyr (se pkt. 5.3).

### Administrasjonsmåte

Dabrafenib kapslene skal svelges hele med vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses, og skal ikke blandes med mat eller andre væsker på grunn av den kjemiske instabiliteten til dabrafenib.

Det er anbefalt at dosene med dabrafenib tas til samme tid hver dag, med omtrent 12 timers mellomrom mellom hver dose. Dersom dabrafenib og trametinib tas i kombinasjon, skal trametinibdosen tas én gang daglig til samme tid hver dag, enten med morgendosen eller kveldsdosen av dabrafenib.

Dabrafenib skal tas minst én time før eller 2 timer etter måltid.

Dersom en pasient kaster opp etter at han/hun har tatt dabrafenib, bør pasienten ikke ta en ny dose før det er tid for neste planlagte dose.

Vennligst se preparatomtalen til trametinib for informasjon om administrasjonsmåte når det gis i kombinasjon med dabrafenib.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Dersom dabrafenib gis i kombinasjon med trametinib, må preparatomtalen til trametinib konsulteres før behandlingsstart. For ytterligere informasjon om advarsler og forsiktighetsregler assosiert med trametinibbehandling, vennligst se preparatomtalen til trametinib.

### BRAF V600-testing

Effekt og sikkerhet av dabrafenib har ikke blitt fastslått hos pasienter med villtype BRAF-melanom eller villtype BRAF NSCLC, og dabrafenib skal derfor ikke brukes hos pasienter med villtype BRAF-melanom eller villtype BRAF NSCLC (se pkt. 4.2 og 5.1).

### Dabrafenib i kombinasjon med trametinib hos pasienter med melanom som har progrediert på en BRAF-hemmer

Det er begrenset med data hos pasienter som tar dabrafenib i kombinasjon med trametinib som har progrediert på en tidligere BRAF-hemmer. Disse dataene viser at effekten av kombinasjonen vil være svakere hos disse pasientene (se pkt. 5.1). Andre behandlingsmuligheter bør dermed vurderes før denne kombinasjonen blir gitt til populasjonen som tidligere er behandlet med en BRAF-hemmer. Sekvensering av behandlinger etter progresjon på BRAF-hemmerterapi er ikke etablert.

### Trametinib i kombinasjon med dabrafenib hos pasienter med hjernemetastaser

Sikkerheten og effekten av dabrafenib og trametinib i kombinasjon har ikke blitt undersøkt hos pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt melanom som har metastasert til hjernen.

### Nye maligniteter

Nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, kan forekomme når dabrafenib brukes som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib.

### *Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC)*

Det er rapportert tilfeller av kutant plateepitelkarsinom (inkludert keratoakantom) hos pasienter behandlet med dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). I fase III-studiene MEK115306 og MEK116513 hos pasienter med metastatisk melanom oppstod kutant plateepitelkarsinom hos 10 % (22/211) av pasientene som fikk dabrafenib som monoterapi og hos 18 % (63/349) av pasientene som fikk vemurafenib som monoterapi. I den integrerte sikkerhetspopulasjonen av pasienter med metastatisk melanom og avansert NSCLC oppstod kutant plateepitelkarsinom hos 2 % (13/641) av pasientene som fikk dabrafenib i kombinasjon med trametinib. I MEK115306 studien var median tid til diagnostisering av den første hendelsen av kutant plateepitelkarsinom 223 dager (i intervallet 56-510 dager) i armen med kombinasjonsterapi- og 60 dager (i intervallet 9-653 dager) i armen med dabrafenib som monoterapi.

Det anbefales at alle pasienter gjennomgår en dermatologisk undersøkelse før igangsetting av behandlingen og at dette følges opp hver måned under behandlingen samt i opptil 6 måneder etter behandling for cuSCC. Overvåkingen bør vedvare i 6 måneder etter seponering av dabrafenib eller inntil igangsetting av annen antineoplastisk behandling.

Tilfeller av cuSCC bør håndteres ved dermatologisk kirurgi og behandling med dabrafenib, eller dersom dabrafenib tas i kombinasjon med trametinib, bør fortsette uten dosejustering. Pasientene bør anmodes om umiddelbart å informere lege ved utvikling av nye hudlesjoner.

### *Nytt primært melanom*

Nye primære melanomer er rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med dabrafenib. I kliniske studier ved metastatisk melanom ble disse tilfellene oppdaget i løpet av de første 5 måneder med dabrafenib som monoterapi. Tilfeller av nytt primært melanom kan håndteres med kirurgisk fjerning, og krever ingen behandlingsmodifikasjoner. Overvåking av hudlesjoner bør utføres som beskrevet for cuSCC.

### Ikke-kutan malignitet

*In vitro*-forsøk har vist paradoksal aktivering av mitogen-aktivert proteinkinase (MAP-kinase) signalering i BRAF-villtype-celler med RAS-mutasjoner når de blir eksponert for BRAF-hemmere. Tilstedeværende RAS-mutasjoner kan føre til økt risiko for ikke-kutane maligniteter ved eksponering for dabrafenib (se pkt. 4.8). RAS-assosierte maligniteter er rapportert i kliniske studier, både med en annen BRAF-hemmer (kronisk myelomonocytisk leukemi og ikke-kutan SCC i hodet og nakken), med dabrafenib som monoterapi (adenokarsinom i pankreas, adenokarsinom i gallegangen) og med dabrafenib i kombinasjon med MEK-hemmeren trametinib (kolorektal kreft, pankreaskreft).

Før behandlingsstart bør pasientene gjennomgå en hode- og nakkeundersøkelse som minst bør inkludere visuell inspeksjon av munnslimhinnen og lymfeknutepalpasjon, samt en computertomografiundersøkelse (CT) av bryst/abdomen. Under behandlingen bør pasientene overvåkes ut ifra hva som er klinisk hensiktsmessig og det kan omfatte en hode- og nakkeundersøkelse hver 3. måned og en CT-skanning av bryst/abdomen hver 6. måned. Analundersøkelser og bekkenundersøkelser (av kvinner) anbefales før og etter behandling eller når det vurderes som klinisk indisert. Fullstendig blodcelletelling bør utføres som klinisk indisert.

Nytte og risiko skal vurderes før administrering av dabrafenib til pasienter med tidligere eller nåværende kreft assosiert med RAS-mutasjoner. Det er ikke nødvendig med dosejustering av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib.

Oppfølging med tanke på ikke-kutan sekundær/tilbakevendende malignitet bør fortsette i opptil 6 måneder etter seponering av dabrafenib eller inntil igangsetting av annen antineoplastisk behandling. Unormale funn skal håndteres i henhold til klinisk praksis.

### Blødning

Blødninger, inkludert større blødninger og dødelige blødninger, har forekommet hos pasienter som tok dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Vennligst se preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon (se pkt. 4.4).

### Svekket syn

Oftalmologiske reaksjoner, inkludert uveitt, iridosyklitt og iritt, har blitt rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib. Pasienter bør overvåkes rutinemessig for visuelle tegn og symptomer (som f.eks. synsendringer, fotofobi og smerter i øynene) under behandling.

Dosejustering er ikke nødvendig så lenge øyebetennelsen kontrolleres ved effektiv lokal behandling. Responderer ikke uveitten på lokal okulær behandling, seponer dabrafenib inntil øyebetennelsen bedres og gjeninnfør deretter dabrafenib med en reduksjon på ett dosenivå. Det er ikke behov for dosejustering av trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib etter en diagnostisering av uveitt.

RPED og RVO kan oppstå når dabrafenib kombineres med trametinib. Vennligst se preparatomtalen til trametinib (se pkt. 4.4). Det er ikke behov for dosejustering av dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib etter diagnostisering av RVO eller RPED.



## Pyreksi

Feber har blitt rapportert i kliniske studier med dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). I kliniske studier med dabrafenib som monoterapi ble det observert alvorlige, ikke-infeksiøse febrile hendelser, definert som feber ledsaget av kraftig skjjelving, dehydrering, hypotensjon og/eller akutt nyresvikt av prerenal opprinnelse hos pasienter med normal nyrefunksjon ved baseline (se pkt. 4.8) hos 1 % av pasientene. Utbruddet av disse alvorlige ikke-infeksiøse febrile hendelsene forekom vanligvis i løpet av den første måneden med dabrafenib som monoterapi. Pasienter med alvorlige, ikke-infeksiøse febrile hendelser responderte godt på midlertidig behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon og støttende behandling.

Forekomsten og alvorlighetsgraden av pyreksi øker med kombinasjonsbehandlingen. I armen med kombinasjonsbehandling i MEK115306 studien hos pasienter med metastatisk melanom, ble feber rapportert hos 57 % (119/209) av pasientene med 7 % av grad 3. I armen med dabrafenib som monoterapi ble imidlertid feber rapportert hos 33 % (69/211) av pasientene med 2 % av grad 3. I fase II-studien BRF113928 hos pasienter med avansert NSCLC økte forekomsten og alvorlighetsgraden av pyreksi noe når dabrafenib ble brukt i kombinasjon med trametinib (48 %, 3 % grad 3) sammenlignet med dabrafenib som monoterapi (39 %, 2 % grad 3).

Hos pasienter med metastatisk melanom som fikk dabrafenib i kombinasjon med trametinib og utviklet feber, oppstod omtrent halvparten av de første febrile hendelsene innen den første måneden med behandling, og omtrent en tredjedel av pasientene hadde 3 eller flere hendelser.

Behandling med dabrafenib bør avbrytes midlertidig hvis pasientens temperatur er  $\geq 38,5$  °C (vennligst se tabell 2 for veiledning om dosejustering). Pasientene bør undersøkes for tegn og symptomer på infeksjon. Dabrafenib kan gjenopptas når febertilstanden er løst ved hjelp av egnet profylaktisk behandling med ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler eller paracetamol. Bruk av orale kortikosteroider bør vurderes i tilfeller hvor antipyretika er utilstrekkelig. Hvis feberen er assosiert med andre alvorlige tegn og symptomer, bør dabrafenib gjenopptas ved en redusert dose når febertilstanden er over og hvis klinisk hensiktsmessig (se pkt. 4.2). Ingen dosejustering er nødvendig for trametinib når det tas i kombinasjon med dabrafenib.

## LVEF-reduksjon/Venstre ventrikkeldysfunksjon

Det er rapportert at dabrafenib i kombinasjon med trametinib reduserer LVEF (se pkt. 4.8). Vennligst se preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon (se pkt. 4.4). Ingen dosejustering er nødvendig for dabrafenib når det tas i kombinasjon med trametinib.

## Nyresvikt

Nyresvikt har blitt observert hos  $< 1$  % av pasientene behandlet med dabrafenib som monoterapi og hos  $\leq 1$  % av pasientene behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Observerte tilfeller var som regel assosiert med pyreksi og dehydrering, og responderte godt på midlertidig avbrudd og generelle behandlingstiltak. Granulomatøs nefritt har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Under behandlingen bør pasientenes serumkreatinin måles rutinemessig. Ved økt kreatinin kan det være nødvendig å avbryte behandling med dabrafenib midlertidig, hvis klinisk indisert. Dabrafenib har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyresvikt (definert som kreatinin  $> 1,5$  x ULN), og bør derfor brukes med forsiktighet i denne populasjonen (se pkt. 5.2).

## Leverbivirkninger

Leverbivirkninger er rapportert i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Det anbefales at leverfunksjonen hos pasienter som behandles med dabrafenib i kombinasjon med trametinib, blir undersøkt hver fjerde uke i 6 måneder etter at behandling med trametinib er igangsatt. Overvåking av leverfunksjonen kan deretter fortsette som klinisk indisert. Vennligst se preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon.

### Hypertensjon

Hos pasienter med eller uten eksisterende hypertensjon, er økt blodtrykk rapportert i forbindelse med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Vennligst se preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon.

### Interstitiell lungesykdom (ILD)/Lungebetennelse

Tilfeller med lungebetennelse eller ILD er rapportert i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Vennligst se pkt. 4.4 i preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon. Dersom dabrafenib blir brukt i kombinasjon med trametinib, kan dabrafenibbehandlingen fortsettes med samme dose.

### Utslett

Utslett har blitt observert hos ca. 25 % av pasientene i kliniske studier hvor dabrafenib er brukt i kombinasjon med trametinib. Vennligst se pkt. 4.4 i preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon.

### Rabdomyolyse

Rabdomyolyse har blitt rapportert hos pasienter som bruker dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Vennligst se pkt. 4.4 i preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon.

### Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert hos < 1 % av pasientene som er behandlet med dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib i kliniske studier ved metastatisk melanom, og hos rundt 4 % av pasientene behandlet med dabrafenib i kombinasjon med trametinib i den kliniske studien ved NSCLC. Én av hendelsene forekom på første doseringsdag med dabrafenib hos en pasient med melanom og residiverte ved gjenopptatt behandling med en redusert dose. Uforklarlig smerter i abdomen bør undersøkes umiddelbart, inkludert måling av serum amylase og lipase. Pasientene bør følges nøye ved gjenopptakelse av behandling med dabrafenib etter et tilfelle av pankreatitt.

### Dyp venetrombose (DVT)/Lungeemboli

Lungeemboli eller dyp venetrombose kan forekomme når dabrafenib blir brukt i kombinasjon med trametinib. Dersom pasienter opplever symptomer på lungeemboli eller dyp venetrombose slik som kortpustethet, smerter i brystet eller hevelse i armer eller bein, bør de umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Ved livstruende lungeemboli, bør trametinib og dabrafenib seponeres permanent.

### Gastrointestinale sykdommer

Kolitt og gastrointestinal perforasjon, inkludert dødelig utfall, har blitt rapportert hos pasienter som tar dabrafenib i kombinasjon med trametinib (se pkt. 4.8). Vennligst se preparatomtalen til trametinib for ytterligere informasjon (se pkt. 4.4).

### Andre legemidlers effekt på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat av CYP2C8 og CYP3A4. Hvis mulig bør potente induktorer av disse enzymene unngås siden disse legemidlene kan redusere effekten til dabrafenib (se pkt. 4.5).

Legemidler som øker gastrisk pH kan redusere biotilgjengeligheten til dabrafenib og bør unngås (se pkt. 4.5).

## Dabrafenibs effekt på andre legemidler

Dabrafenib er en induktor av metaboliserende enzymer og kan føre til effekttap av mange, vanlig brukte legemidler (se eksempler i pkt. 4.5). En komplett legemiddelgjennomgang er derfor svært viktig ved igangsetting av behandling med dabrafenib. Samtidig bruk av dabrafenib og legemidler som er sensitive substrater for enkelte metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5) bør vanligvis unngås hvis monitorering av effekt og dosejustering ikke er mulig.

Samtidig administrasjon av dabrafenib og warfarin resulterer i redusert warfarin-eksponering. Forsiktighet bør utvises og ytterligere INR-overvåking (International Normalized Ratio) er anbefalt når dabrafenib brukes sammen med warfarin og ved seponering av dabrafenib (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av dabrafenib og digoksin kan resultere i redusert digoksin-eksponering. Forsiktighet bør utvises og ytterligere digoksin-overvåking er anbefalt når digoksin (et transportørsubstrat) brukes sammen med dabrafenib og ved seponering av dabrafenib (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Andre legemidlers effekt på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat for de metaboliserende enzymene CYP2C8 og CYP3A4, mens de aktive metabolittene hydroksy-dabrafenib og desmetyl-dabrafenib er CYP3A4-substrater. Det er derfor sannsynlig at legemidler som er sterke hemmere eller induktorer av CYP2C8 eller CYP3A4 henholdsvis kan øke eller redusere konsentrasjonen til dabrafenib. Hvis mulig bør alternative legemidler vurderes ved samtidig administrasjon med dabrafenib. Vis forsiktighet ved samtidig bruk av sterke hemmere (f.eks. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sakonavir, telitromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir) med dabrafenib. Unngå samtidig administrasjon av dabrafenib med potente induktorer (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (*Hypericum perforatum*)) av CYP2C8 eller CYP3A4.

Administrering av 400 mg ketokonazol (en CYP3A4-hemmer) én gang daglig samtidig med 75 mg dabrafenib to ganger daglig, resulterte i 71 % økning av AUC for dabrafenib og 33 % økning av  $C_{max}$  for dabrafenib, sammenlignet med administrering av 75 mg dabrafenib to ganger daglig alene. Samtidig administrering resulterte i henholdsvis 82 % og 68 % økning av AUC for hydroksy- og desmetyl-dabrafenib. En reduksjon på 16 % av AUC for karboksy-dabrafenib ble registrert.

Administrering av 600 mg gemfibrozil (en CYP2C8-hemmer) to ganger daglig samtidig med 75 mg dabrafenib to ganger daglig, resulterte i 47 % økning av AUC for dabrafenib, men endret ikke  $C_{max}$  for dabrafenib, sammenlignet med administrering av 75 mg dabrafenib to ganger daglig alene. Gemfibrozil hadde ingen klinisk relevant effekt på systemisk eksponering av dabrafenibmetabolitter ( $\leq 13$  %).

Oppløseligheten til dabrafenib er pH-avhengig med redusert oppløselighet ved økt pH. Legemidler som f.eks. protonpumpehemmere (som hemmer sekresjon av magesyre og øker gastrisk pH) kan redusere oppløseligheten til dabrafenib og redusere biotilgjengeligheten. Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av pH på farmakokinetikken til dabrafenib. På grunn av den teoretiske risikoen for at pH-forhøyende legemidler kan redusere den perorale biotilgjengeligheten og eksponeringen for dabrafenib, bør legemidler som øker gastrisk pH unngås under behandling med dabrafenib.

## Dabrafenibs effekt på andre legemidler

Dabrafenib er en sterk induktor og øker syntesen av mange legemiddelmetaboliserende enzymer og transportører. Dette resulterer i reduserte plasmanivåer av mange metaboliserte (samt transporterte) legemidler. Reduksjonen i plasmakonsentrasjonen kan være betydelig og føre til tapt eller redusert effekt. Det er også en risiko for økt dannelse av aktive metabolitter. Enzymer som kan bli induisert inkluderer CYP3A4 i leveren og tarmen, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGTer (glukuronid-konjugerende enzymer). Transportproteinet P-gp kan også induseres og dette gjelder sannsynligvis også andre transportører, f.eks. MRP-2, BCRP og OATP1B1/B3.

Dabrafenib medfører doseavhengige økninger i CYP2B6 og CYP3A4 *in vitro*. I en klinisk interaksjonsstudie ble  $C_{\max}$  og AUC til peroral midazolam (et CYP3A4-substrat) redusert med henholdsvis 61 % og 74 % ved samtidig administrasjon med gjentatte doser dabrafenib (denne formuleringen hadde lavere biotilgjengelighet enn dabrafenib-formuleringen).

Administrering av 150 mg dabrafenib to ganger daglig og warfarin resulterte i en reduksjon av AUC for S- og R-warfarin på henholdsvis 37 % og 33 %, sammenlignet med administrering av warfarin alene.  $C_{\max}$  for S- and R-warfarin økte med 18 % og 19 %.

Interaksjoner med mange legemidler som elimineres ved metabolisme eller aktiv transport er forventet. Disse legemidlene skal unngås eller brukes med forsiktighet hvis deres terapeutiske effekt er av stor betydning for pasienten, og hvis det ikke er enkelt å gjennomføre dosejustering basert på overvåking av effekt eller plasmakonsentrasjoner. Risikoen for leverskade etter administrasjon av paracetamol forventes å være høyere hos pasienter som får kontinuerlig behandling med enzyminduktorer.

Antallet berørte legemidler antas å være svært mange. Legemiddelgrupper som kan være berørt inkluderer, men er ikke begrenset til:

- Analgetika (f.eks. fentanyl, tramadol)
- Antibiotika (f.eks. klaritromycin, doxycyklin)
- Anticancer legemidler (f.eks. cabizataxel)
- Antikoagulantia (f.eks. acenokumarol, warfarin, se pkt. 4.4)
- Antiepileptika (f.eks. karbamazepin, klonazepam, fenytoin, primidon, valproinsyre)
- Antipsykotika (f.eks. haloperidol)
- Betablokkere (bisoprolol, propranolol)
- Kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjerteglykosider (f.eks. digoksin, se pkt. 4.4)
- Kortikosteroider (f.eks. deksametason, prednisolon)
- HIV antiviralia (amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakonavir, tipranavir)
- Hormonelle antikonsepsjonsmidler (se pkt. 4.6)
- Hypnotika (f.eks. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunsuppressiva (f.eks. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- Statiner som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. atorvastatin, simvastatin)

Induksjonen vil sannsynligvis forekomme etter 3 dager med gjentatt dosering av dabrafenib. Ved seponering av dabrafenib foregår tilbakegangen av induksjonen gradvis, konsentrasjonen av de sensitive CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, UDP glukuronyl transferase (UGT) og transportørsubstratene kan være økt og pasientene bør overvåkes for toksisitet i tillegg til at det kan være nødvendig å justere doseringen av disse legemidlene.

Dabrafenib er en mekanisme-basert hemmer av CYP3A4 *in vitro*. Derfor kan muligens en forbigående hemming av CYP3A4 observeres de første dagene med behandling.

### Dabrafenibs effekter på substans-transportørsystemet

Dabrafenib er en *in vitro* hemmer av humant organisk anion-transporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 og en klinisk relevans kan ikke utelukkes. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig administrasjon av dabrafenib og OATP1B1- eller OATP1B3-substrater som f.eks. statiner.

### Kombinasjon med trametinib

Samtidig administrering av gjentatte doseringer av 2 mg trametinib én gang daglig og 150 mg dabrafenib to ganger daglig, ga ingen kliniske relevante endringer i  $C_{max}$  og AUC av trametinib eller dabrafenib, med økninger i  $C_{max}$  og AUC av dabrafenib på henholdsvis 16 og 23 %. Ved hjelp av en populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det estimert en liten nedgang i biotilgjengeligheten av trametinib, som tilsvarte en reduksjon i AUC på 12 %, når trametinib ble gitt i kombinasjon med dabrafenib, en CYP3A4-induktor.

Se veiledningen for legemiddelinteraksjoner i pkt. 4.4 og 4.5 i preparatomtalen til dabrafenib og trametinib, når dabrafenib brukes i kombinasjon med trametinib.

### Effekt av mat på dabrafenib

Pasientene bør ta dabrafenib som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib minst én time før eller 2 timer etter et måltid på grunn av effekten som mat har på absorpsjonen av dabrafenib (se pkt. 5.2).

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført med voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner / Prevensjon til kvinner

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 4 uker etter behandlingen med dabrafenib, og i 4 måneder etter siste trametinibdose når den er gitt i kombinasjon med dabrafenib. Dabrafenib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler og alternative prevensjonsmetoder, slik som en barrieremetode, bør benyttes (se pkt. 4.5).

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av dabrafenib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet og embryoføtal utviklingstoksisitet, inkludert teratogene effekter (se pkt. 5.3). Dabrafenib bør ikke brukes av gravide kvinner, såfremt ikke mulige fordeler for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis en pasient blir gravid under behandling med dabrafenib skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret. Vennligst se preparatomtalen til trametinib (se pkt. 4.6) når det tas i kombinasjon med trametinib.

### Amming

Det er ukjent om dabrafenib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes siden mange legemidler blir skilt ut i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med dabrafenib skal avsluttes/avstås fra.

## Fertilitet

Det foreligger ingen data for dabrafenib som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib hos mennesker. Dabrafenib kan svekke fertiliteten hos menn og kvinner, da det er observert bivirkninger på reproduksjonsorganene til hann- og hunndyr (se pkt. 5.3). Mannlige pasienter som tar dabrafenib som monoterapi eller i kombinasjon med trametinib bør informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese, som kan være irreversibel.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Dabrafenib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til dabrafenib ved vurdering av pasientens evne til å utføre oppgaver som krever dømmekraft, motoriske eller kognitive evner. Pasientene bør gjøres oppmerksomme på muligheten for fatigue og øyeproblemer som kan påvirke disse aktivitetene.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av dabrafenib som monoterapi er basert på den integrerte sikkerhetspopulasjonen fra fem kliniske studier som har inkludert 578 pasienter med BRAF V600-mutert inoperabel eller metastaserende melanom behandlet med 150 mg dabrafenib to ganger daglig. De vanligste bivirkningene (forekomst  $\geq 15\%$ ) som er rapportert ved bruk av dabrafenib er hyperkeratose, hodepine, pyreksi, artralgi, fatigue, kvalme, papilloma, alopeci, utslett og oppkast.

Sikkerheten av dabrafenib i kombinasjon med trametinib er undersøkt i den integrerte sikkerhetspopulasjonen av 641 pasienter med BRAF V600-mutert inoperabel eller metastaserende melanom og avansert NSCLC behandlet med 150 mg dabrafenib to ganger daglig og 2 mg trametinib én gang daglig. Av disse pasientene ble 559 behandlet med kombinasjonen for BRAF V600-mutert melanom i to randomiserte fase III-studier, MEK115306 (COMBI-d) og MEK116513 (COMBI-v), og 82 ble behandlet med kombinasjonen for BRAF V600-mutert NSCLC i en multikohort, ikke-randomisert fase II-studie BRF113928 (se pkt. 5.1).

De vanligste bivirkningene (forekomst  $\geq 20\%$ ) for trametinib i kombinasjon med dabrafenib var pyreksi, kvalme, diaré, fatigue, frysninger, hodepine, oppkast, artralgi, hypertensjon, utslett og hoste.

#### Oversikt over bivirkninger i tabellform

Rapporterte bivirkninger er oppgitt nedenfor i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens. Frekvensen av bivirkningene er klassifisert på følgende måte:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Ikke kjent	(kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data)

Tabell 3 Bivirkninger rapportert hos den integrerte sikkerhetspopulasjonen for dabrafenib som monoterapi (n=578)

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens (alle grader)</b>	<b>Bivirkninger</b>
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	Svært vanlige	Papillom
	Vanlige	Kutant plateepitelkarsinom
		Seboreisk keratose
		Fibroepiteliale polypper (hudtagger)
Mindre vanlige	Basalcellekarsinom	
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	Mindre vanlige	Nytt primært melanom
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	Svært vanlige	Overfølsomhet
	Vanlige	Nedsatt appetitt
		Hypofosfatemi
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Vanlige	Hyperglykemi
<b>Øyesykdommer</b>	Svært vanlige	Hodepine
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Mindre vanlige	Uveitt
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Svært vanlige	Hoste
		Kvalme
		Oppkast
	Vanlige	Diaré
Mindre vanlige	Obstipasjon	
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Svært vanlige	Pankreatitt
		Hyperkeratose
		Alopeci
		Utslett
	Vanlige	Palmar–plantar erytrodysestesisyndrom
		Tørr hud
		Pruritus
		Aktinisk keratose
		Hudlesjoner
	Mindre vanlige	Erytem
Fotosensitivitetsreaksjoner		
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Svært vanlige	Pannikulitt
		Artralgi
		Myalgi
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	Mindre vanlige	Smerter i ekstremitetene
		Nyresvikt, akutt nyresvikt
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Svært vanlige	Nefritt
		Pyreksi
		Fatigue
		Frysninger
	Vanlige	Asteni
		Influensalignende sykdom

Tabell 4 Bivirkninger rapportert hos den integrerte sikkerhetspopulasjonen for dabrafenib i kombinasjon med trametinib (n=641)

Organklassesystem	Hyppighet (alle grader)	Bivirkninger
Infeksisøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Urinveisinfeksjon
		Nasofaryngitt
	Vanlige	Cellulitt
		Follikulitt
		Paronyki
Benigne, maligne og uspesifiserte tumorer (inkl. cyster og polypper)	Vanlige	Pustuløst utslett
		Kutant plateepitelkarsinom <sup>a</sup>
		Papillom <sup>b</sup>
	Mindre vanlige	Seboreisk keratose
		Nytt primært melanom
Akrokordon (hudtagger)		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni
	Vanlige	Anemi
		Trombocytopeni
		Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet <sup>c</sup>
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt
	Vanlige	Dehydrering
		Hyponatremi
		Hypofosfatemi
		Hyperglykemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
		Svimmelhet
Øyesykdommer	Vanlige	Tåkesyn
		Svekket syn
	Mindre vanlige	Korioretinopati
		Uveitt
		Netthinneløsning
		Periorbitalt ødem
Hjertesykdommer	Vanlige	Redusert ejeksjonsfraksjon
	Mindre vanlige	Bradykardi
	Ikke kjent	Myokarditt
Karsykdommer	Svært vanlige	Hypertensjon
		Blødning <sup>d</sup>
	Vanlige	Hypotensjon
		Lymfødem
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Dyspné
		Lungebetennelse



<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Svært vanlige	Abdominale smerter
		Obstipasjon
		Diaré
		Kvalme
		Oppkast
	Vanlige	Munntørrhet
		Stomatitt
	Mindre vanlige	Pankreatitt
		Gastrointestinal perforasjon
Kolitt		
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Svært vanlige	Tørr hud
		Pruritus
		Utslett
		Erytem
	Vanlige	Akneiform dermatitt
		Aktinisk keratose
		Nattesvette
		Hyperkeratose
		Alopesi
		Palmar–plantar erytrodysestesisyndrom
		Hudlesjoner
		Økt svetteproduksjon
		Pannikulitt
		Hudfissurer
		Fotosensitivitetsreaksjoner
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Svært vanlige	Artralgi
		Myalgi
		Smerter i ekstremitetene
		Muskelspaser
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	Vanlige	Nyresvikt
		Nefritt
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Svært vanlige	Fatigue
		Frysninger
		Asteni
		Perifert ødem
		Pyreksi
	Vanlige	Slimhinneinflammasjon
		Influensalignende sykdom
		Ansiktsødem
<b>Undersøkelser</b>	Svært vanlige	Forhøyet alaninaminotransferase
		Forhøyet aspartataminotransferase
	Vanlige	Forhøyet blodnivå av alkalinfosfatase
		Forhøyet gamma-glutamyltransferase
		Forhøyet blodnivå av kreatininfosfokinase
<p><sup>a</sup> cuSCC: plateepitelkarsinom, plateepitelkarsinom i huden, plateepitelkarsinom <i>in situ</i> (Bowens sykdom) og keratoakantom</p> <p><sup>b</sup> Papillom, hudpapillom</p> <p><sup>c</sup> Inkluderer overfølsomhet overfor legemidler</p> <p><sup>d</sup> Blødninger fra diverse steder, inkludert intrakraniell blødning og dødelig blødning</p>		

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC)*

Tilfeller av kutant plateepitelkarsinom (inkludert undertyper klassifisert som keratoakantom eller blandet keratoakantom) forekom hos 10 % av pasientene behandlet med dabrafenib som monoterapi i studien MEK115306, og om lag 70 % av hendelsene forekom i løpet av de første 12 ukene av behandlingen med en median latenstid på 8 uker. I den integrerte sikkerhetspopulasjonen hos pasienter som fikk kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib, utviklet 2 % av pasientene cuCSS og tilfellene forekom senere enn ved dabrafenib som monoterapi med en median latenstid på 31 uker. Alle pasientene med dabrafenib som monoterapi eller med kombinasjonsbehandling med trametinib som utviklet cuSCC, fortsatte behandlingen uten dosejusteringer.

### *Nytt primært melanom*

Nye primære melanomer er rapportert i kliniske studier med dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib i studier ved melanom. Tilfellene ble fjernet kirurgisk og medførte ingen dosejusteringer (se pkt. 4.4). Ingen nye primære melanom ble rapportert fra fase II-studien av NSCLC (BRF113928).

### *Ikke-kutan malignitet*

Aktivering av MAP-kinase-signalering i BRAF-villtype-celler som eksponeres for BRAF-hemmere kan føre til økt risiko for ikke-kutane maligniteter, inkludert dem med RAS-mutasjoner (se pkt. 4.4). Ikke-kutane maligniteter ble rapportert hos 1 % (6/586) av pasientene i den integrerte sikkerhetspopulasjonen med dabrafenib som monoterapi, og 1 % (7/641) av pasientene i den integrerte sikkerhetspopulasjonen med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Tilfeller av maligniteter som skyldes RAS-mutasjoner er observert ved dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib. Pasienter bør overvåkes etter hva som er klinisk hensiktsmessig.

### *Blødning*

Blødninger, inkludert større blødninger og dødelige blødninger, har forekommet hos pasienter som tar dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Vennligst se preparatomtalen til trametinib.

### *LVEF-reduksjon/Venstre ventrikkeldysfunksjon*

Redusert LVEF har blitt rapportert hos 8 % (54/641) av pasientene i den integrerte sikkerhetspopulasjonen med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. De fleste tilfellene var asymptotiske og reversible. Pasienter med lavere LVEF enn institusjonenes nedre normalgrense ble ikke inkludert i kliniske studier med dabrafenib. Dabrafenib i kombinasjon med trametinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tilstander som kan svekke venstre ventrikkelfunksjon. Vennligst se preparatomtalen til trametinib.

### Pyreksi

Feber har blitt rapportert i kliniske studier med dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib, men forekomsten og alvorlighetsgraden av pyreksi økte med kombinasjonsbehandlingen (se pkt. 4.4). Hos pasienter som fikk dabrafenib i kombinasjon med trametinib og utviklet pyreksi, oppstod omtrent halvparten av de første febrile hendelsene innen den første måneden med behandling, og omtrent en tredjedel av pasientene hadde 3 eller flere hendelser. Hos 1 % av pasientene som fikk dabrafenib som monoterapi i den integrerte sikkerhetspopulasjonen, ble det observert alvorlige ikke-infeksiøse febrile hendelser, som feber ledsaget av kraftig skjjelving, dehydrering, hypotensjon og/eller akutt nyresvikt eller prerenal opprinnelse hos pasienter med normal nyrefunksjon ved baseline. Utbruddet av disse alvorlige ikke-infeksiøse febrile hendelsene forekom vanligvis i løpet av den første måneden med behandling. Pasienter med alvorlige ikke-infeksiøse febrile hendelser responderte godt på midlertidig behandlingsavbrudd og/eller dosereduksjon og støttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Leverbivirkninger

Leverbivirkninger har blitt rapportert i kliniske studier med dabrafenib i kombinasjon med trametinib. Vennligst se preparatomtalen til trametinib.

### Hypertensjon

Stigning i blodtrykket har blitt rapportert i forbindelse med dabrafenib i kombinasjon med trametinib hos pasienter med eller uten eksisterende hypertensjon. Blodtrykket skal måles ved baseline og monitoreres i løpet av behandlingen, med kontroll av blodtrykk som en del av hensiktsmessig standardbehandling.

### Artralgi

Artralgi ble rapportert med hyppighet svært vanlig i den integrerte sikkerhetspopulasjonen med dabrafenib som monoterapi (25 %) og for dabrafenib i kombinasjon med trametinib (26 %) selv om disse vanligvis var av alvorlighetsgrad 1 og 2, mens forekomsten av grad 3 var mindre vanlig (< 1 %). Det ble ikke rapportert tilfeller av grad 4.

### Hypofosfatemi

Hypofosfatemi ble rapportert med hyppighet vanlig i den integrerte sikkerhetspopulasjonen med dabrafenib som monoterapi (7 %) og for dabrafenib i kombinasjon med trametinib (4 %). Det bemerkes at omtrent halvparten av disse tilfellene med dabrafenib som monoterapi (4 %) og 1 % med dabrafenib i kombinasjon med trametinib var av alvorlighetsgrad 3.

### Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert ved behandling med dabrafenib som monoterapi og i kombinasjon med trametinib. Uforklarlig smerter i abdomen bør undersøkes umiddelbart, inkludert måling av serum amylase og lipase. Pasientene bør følges nøye ved gjenopptakelse av behandling med dabrafenib etter et tilfelle av pankreatitt (se pkt. 4.4).

### Nyresvikt

Nyresvikt som skyldes pyreksi-assosiert prerenal azotemi eller granulomatøs nefritt var mindre vanlig. Dabrafenib har imidlertid ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyresvikt (definert som kreatinin > 1,5 x ULN) og forsiktighet bør utvises i disse tilfellene (se pkt. 4.4).

## Spesielle populasjoner

### Eldre

Av det totale antall pasienter i den integrerte sikkerhetspopulasjonen med dabrafenib som monoterapi (n=578), var 22 % 65 år eller eldre, og 6 % var 75 år eller eldre. Sammenlignet med yngre pasienter (< 65) opplevde flere pasienter ≥ 65 år bivirkninger som medførte dosereduksjoner (22 % vs. 12 %) eller midlertidig avbrudd (39 % vs. 27 %). I tillegg opplevde flere eldre pasienter mer alvorlige bivirkninger sammenlignet med yngre pasienter (41 % vs. 22 %). Det ble ikke observert generelle effektforskjeller mellom disse pasientene og yngre pasienter.

I den integrerte sikkerhetspopulasjonen med dabrafenib i kombinasjon med trametinib (n=641), var 180 pasienter (28 %) ≥ 65 år og 50 pasienter (8 %) ≥ 75 år. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var lik for de som var < 65 år og de som var ≥ 65 år i alle studiene. Pasienter som var ≥ 65 år hadde større sannsynlighet for å oppleve alvorlige bivirkninger og bivirkninger som førte til permanent seponering av legemidlet, dosereduksjon og doseavbrudd enn de som var < 65 år.

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering av dabrafenib. Ved overdosering bør pasienten behandles symptomatisk samt overvåkes hvis nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01X E23

### Virkningsmekanisme

Dabrafenib er en RAF-kinase-hemmer. Onkogene mutasjoner i BRAF fører til en konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-kaskaden. BRAF-mutasjoner er observert med høy frekvens ved spesifikke krefttyper, inkludert i ca. 50 % av alle melanomtilfeller. Den vanligst observerte BRAF-mutasjonen er V600E som er ansvarlig for ca. 90 % av alle observerte BRAF-mutasjoner.

Prekliniske data generert fra biokjemiske analyser har vist at dabrafenib hemmer BRAF-kinaser med aktiverende mutasjoner i kodon 600-mutasjoner (tabell 5).

Tabell 5 Dabrafenibs kinasehemmende virkning på ulike BRAF-kinaser

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

*In vitro* og i dyremodeller har dabrafenib demonstrert suppresjon av nedstrøms farmakodynamiske biomarkører (fosforylert ERK) samt hemming av cellevekst i BRAF V600-muterte melanom-cellelinjer.

Hos melanompasienter med positiv BRAF V600-mutasjon har dabrafenib resultert i hemming av tumorfosforylert ERK i forhold til baseline.

### Kombinasjon med trametinib

Trametinib er en reversibel, høyselektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK). Trametinib og dabrafenib hemmer dermed to kinaser i denne signalveien, MEK og RAF, og denne kombinasjonen fører dermed til en samtidig hemming av signalveien. Kombinasjonen av dabrafenib og trametinib har vist anti-tumor aktivitet i BRAF V600-mutasjonspositive melanomcellerlinjer *in vitro*, og forsinket utvikling av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutasjonspositive melanomxenografter.

### Bestemmelse av BRAF-mutasjonsstatus

Før behandling med dabrafenib eller kombinasjonen med trametinib igangsettes, må BRAF V600-mutasjonspositiv tumorstatus være bekreftet med en validert test. Ved screening av pasienter i de kliniske fase II- og fase III-studiene, var det et krav at sentral testing av BRAF V600-mutasjonen (ved bruk av en BRA-mutasjonsanalyse) ble gjort på den sist tilgjengelige tumorprøven. Primær tumor eller metastatisk tumor ble undersøkt ved hjelp av et IUO-assay (Investigational Use Only). IUO-assayet er en allelsesifikk polymerasekjedereaksjon (PCR) utført på DNA ekstrahert fra formalinfiksert, parafininnstøpt (FFPE) tumorvev. Analysen ble utformet spesifikt for å differensiere mellom V600E- og V600K-mutasjoner. Kun pasienter med BRAF V600E- eller V600K-mutasjonspositive tumorer ble inkludert i studiene.

Deretter ble alle pasientprøvene testet igjen ved bruk av et bioMerieux (bMx) THxID BRAF validert CE-merket assay. bMX THxID BRAF-assayet er en allelsesifikk PCR utført på DNA ekstrahert fra FFPE tumorvev. Assayet ble utformet for å påvise den dominerende BRAF V600E-mutasjonen med høy sensitivitet (ned til 5 % V600E- og V600K-sekvenser i en bakgrunn av villtypesekvens utført på DNA ekstrahert fra FFPE-tumorvev). Ikke-kliniske og kliniske studier med retrospektiv bidireksjonal Sanger-sekvensering har vist at testen også kan påvise mindre vanlige BRAF V600D-mutasjoner og V600E/K601E-mutasjoner med lavere sensitivitet. Av de prøvene som var tilgjengelige fra ikke-kliniske og kliniske studier (n=876), som var mutasjonspositive ifølge THxID BRAF-assayet og som deretter ble analysert ved sekvensering i henhold til referansemetoden, var spesifisiteten til assayet 94 %.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Melanom

- Dabrafenib i kombinasjon med trametinib

#### Ubehandlede pasienter

Effekten og sikkerheten av anbefalt trametinib dose (2 mg én gang daglig) i kombinasjon med dabrafenib (150 mg to ganger daglig) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon ble studert i to fase III-studier og en støttende fase I/II-studie.

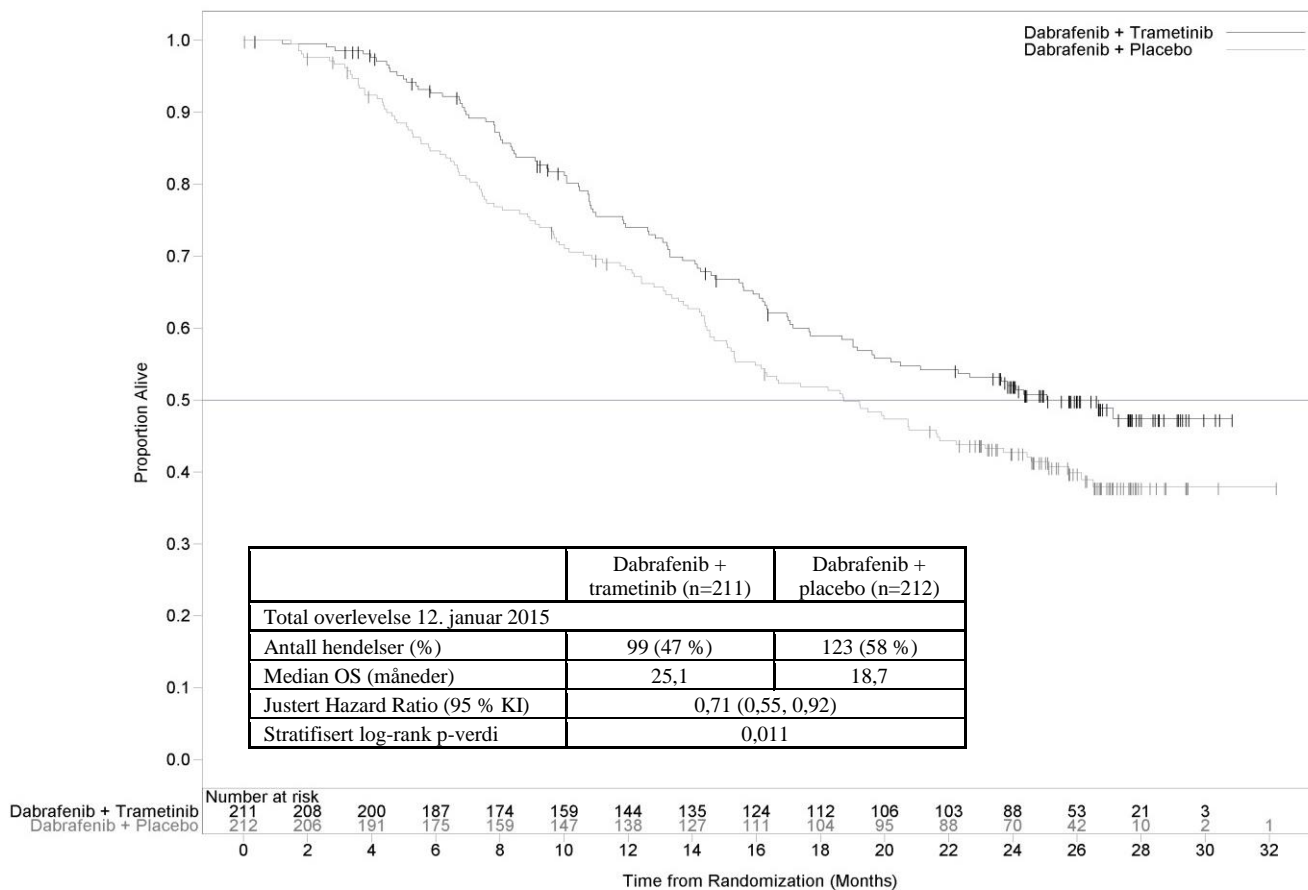
#### MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 var en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie som sammenlignet kombinasjonen av dabrafenib og trametinib med dabrafenib og placebo i førstelinjeterapi hos pasienter med inoperabel (stadium IIIC) eller metastaserende (stadium IV) BRAF V600E/K-mutasjonspositivt kutant melanom. Det primære endepunktet i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS), med total overlevelse (OS) som sekundært endepunkt. Forsøkspersonene var stratifisert etter laktat dehydrogenase (LDH) nivå (> øvre nivå av normal (ULN) versus ≤ ULN) og BRAF-mutasjon (V600E versus V600K).

Totalt 423 pasienter ble randomisert 1:1 til enten kombinasjon (n=211) eller dabrafenib (n=212). De fleste forsøkspersonene var kaukasiske (> 99 %) og menn (53 %), med en gjennomsnittsalder på 56 år (28 % var  $\geq$  65 år). De fleste forsøkspersonene hadde stadium IV M1c sykdom (67 %). De fleste pasientene hadde LDH  $\leq$  ULN (65 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status på 0 (72 %) og visceral sykdom (73 %) ved baseline. De fleste pasientene hadde en BRAF V600E-mutasjon (85 %). Forsøkspersoner med hjernemetastaser ble ikke inkludert i studien.

De siste OS analysene (12. januar 2015) viste en statistisk signifikant forbedring i OS i kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med dabrafenib som monoterapi (figur 1). 1-års (74 %) og 2-års (51 %) OS-estimatene for kombinasjonen var større enn for dabrafenib som monoterapi (henholdsvis 68 % og 42 %).

Figur 1 Kaplan-Meier total overlevelseskurve for studie MEK115306 (ITT populasjon)



Statistisk signifikante forbedringer ble observert for det primære endepunktet PFS og det sekundære endepunktet total responsrate (ORR). En lengre responsvarighet (DoR) er også observert (tabell 6).

Tabell 6 Effektresultater for studie MEK115306 (COMBI-d)

Endepunkt	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
Datoer for cut-off	26. august 2013		12. januar 2015	
<b>PFS<sup>a</sup></b>				
Sykdomsprogresjon eller død, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Median for PFS (måneder) (95 % KI)	9,3 (7,7, 11,1)	8,8 (5,9, 10,9)	11,0 (8,0, 13,9)	8,8 (5,9, 9,3)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)	
P-verdi	0,035		< 0,001	
<b>Total responsrate<sup>b</sup></b> (95 % KI)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8, 74,8)	53 (46,3, 60,2)
Total responsrate differanse (95 % KI)	15 <sup>e</sup> (5,9, 24,5)		15 <sup>e</sup> (6,0, 24,5)	
P-verdi	0,0015		0,0014	
<b>Responsvarighet<sup>c</sup></b> (måneder) Median (95 % KI)	9,2 <sup>d</sup> (7,4, IO)	10,2 <sup>d</sup> (7,5, IO)	12,9 (9,4, 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)
a – Progresjonsfri overlevelse (utprøvdert) b – Total responsrate = Komplette respons + Delvis respons c – Responsvarighet d – Ved rapporteringstidspunktet var de fleste (≥ 59 %) utprøvderte responser fortsatt pågående e – Total responsratedifferanse kalkulert basert på total responsrate resultat ikke avrundet IO = Ikke oppnådd				

MEK116513 (COMBI-v):

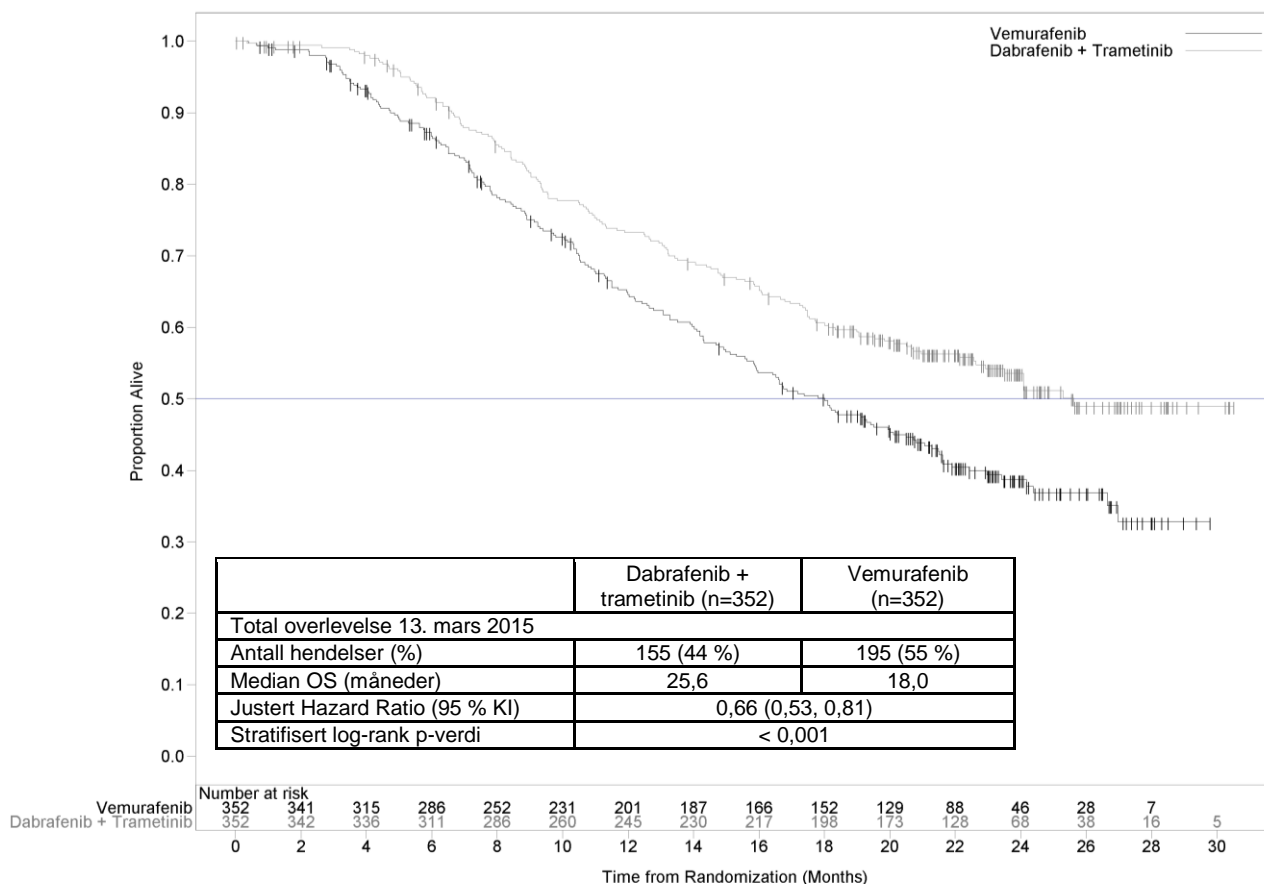
MEK116513 var en toarmet, randomisert åpen fase III-studie som sammenlignet kombinasjonsbehandling med dabrafenib og trametinib og vemurafenib som monoterapi i BRAF V600-mutasjonspositivt metastaserende melanom. Det primære endepunktet i studien var OS med et sekundært endepunkt som var PFS. Forsøkspersoner ble stratifisert på laktat dehydrogenase (LDH) nivå (> øvre grense for normalverdier (ULN) versus ≤ ULN) og BRAF-mutasjon (V600E versus V600K).

Totalt 704 pasienter ble randomisert 1:1 til enten kombinasjon eller vemurafenib. De fleste forsøkspersonene var kaukasiske (> 96 %) og menn (55 %), med en gjennomsnittsalder på 55 år (24 % var ≥ 65 år). De aller fleste forsøkspersonene hadde stadium IV M1c sykdom (totalt 61 %). De fleste forsøkspersonene hadde LDH ≤ ULN (67 %), ECOG status på 0 (70 %) og visceral sykdom (78 %) ved baseline. Totalt sett, hadde 54 % av forsøkspersonene < 3 sykdomsområder ved baseline. De fleste forsøkspersonene hadde et BRAF V600E-mutasjonspositivt melanom (89 %). Forsøkspersoner med hjernemetastaser ble ikke inkludert i studien.

Den oppdaterte analysen av OS (13. mars 2015) viste en statistisk signifikant forbedring i OS for kombinasjonsbehandlingen sammenlignet med vemurafenib som monoterapi (figur 2). 12-måneders OS-estimatene var 72 % for kombinasjonsbehandlingen og 65 % for vemurafenib.



Figur 2 Kaplan-Meier kurver oppdatert OS analyse for studie MEK116513



Statistiske signifikante forbedringer er observert for de sekundære endepunktene PFS og ORR. En lengre DoR er også observert (tabell 7).

Tabell 7 Effekteresultater for studie MEK116513 (COMBI-v)

Endepunkt	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>PFS<sup>a</sup></b>		
Progressiv sykdom eller død, n (%)	166 (47)	217 (62)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,56 (0,46, 0,69)	
P-verdi	< 0,001	
<b>Total responsrate<sup>b</sup></b> (95 % KI)	226 (64) (59,1, 69,4)	180 (51) (46,1, 56,8)
Total responsrate differanse (95 % KI)	13 (5,7, 20,2)	
P verdi	0,0005	
<b>Responsvarighet (måneder)</b>		
Median (95 % KI)	13,8 (11,0, 16,4)	7,5 (7,3, 9,3)

### *Tidligere BRAF-hemmer terapi*

Det er begrenset med data hos pasienter som tar dabrafenib i kombinasjon med trametinib som har progrediert på en tidligere BRAF-hemmer.

Del B av studien BR113220 inkluderte en kohort på 26 pasienter som viste progresjon med en BRAF-hemmer. Kombinasjonen av 2 mg trametinib én gang daglig og 150 mg dabrafenib to ganger daglig viste en begrenset klinisk aktivitet hos pasienter som progredierte på en BRAF-hemmer. Den utprøvertvurderte bekreftede responsraten var 15 % (95 % KI: 4,4, 34,9) og median PFS var 3,6 måneder (95 % KI: 1,9, 5,2). Lignende resultater ble sett hos 45 pasienter som gikk over fra dabrafenib som monoterapi til kombinasjonen av 2 mg trametinib én gang daglig og 150 mg dabrafenib to ganger daglig i del C av denne studien. Hos disse pasientene ble en responsrate 13 % (95 % KI: 5,0, 27,0) bekreftet observert med en median PFS på 3,6 måneder (95 % KI: 2, 4).

- *Dabrafenib som monoterapi*

Effekten av dabrafenib ved behandling av voksne pasienter med BRAF V600-mutasjonspositiv inoperabel eller metastaserende melanom har blitt evaluert i 3 studier (BR113683 [BREAK-3], BR113929 [BREAK-MB], og BR113710 [BREAK-2]) som inkluderte pasienter med BRAF V600E- og/eller V600K-mutasjoner.

Totalt 402 pasienter med BRAF V600E-mutasjon og 49 pasienter med BRAF V600K-mutasjon har blitt inkludert i disse studiene. Pasienter med melanom som skyldes andre BRAF-mutasjoner enn V600E ble ekskludert fra registreringsstudien og med hensyn til pasientene med V600K-mutasjonen i enkeltarmsstudier ser aktiviteten ut til å være lavere enn i V600E-tumorene.

Det er ingen tilgjengelige data for melanompasienter med andre BRAF V600-mutasjoner enn V600E og V600K. Effekten av dabrafenib hos pasienter som tidligere er behandlet med en proteinkinasehemmer har ikke blitt undersøkt.

### *Tidligere ubehandlede pasienter (resultater fra fase III-studien [BREAK-3])*

Effekten og sikkerheten av dabrafenib har blitt undersøkt i en randomisert, åpen fase III-studie [BREAK-3] hvor dabrafenib ble sammenlignet med dakarbazin (DTIC) hos tidligere ubehandlede pasienter med BRAF V600E-mutasjonspositiv avansert (inoperabel grad III) eller metastatisk (grad IV) melanom. Pasienter med melanom som skyldes andre BRAF-mutasjoner enn V600E ble ekskludert.

Primærendepunktet for denne studien var å evaluere effekten av dabrafenib sammenlignet med DTIC med hensyn til PFS i henhold til utprøvers vurdering. Pasientene fra DTIC-armen fikk lov til å bytte til dabrafenib etter uavhengig radiografisk bekreftelse av den initiale progresjonen. Baseline karakteristika var omtrent den samme i behandlingsgruppene. Seksti prosent av pasientene var menn og 99,6 % var kaukasiske. Median alder var 52 år hvor 21 % av pasientene var  $\geq 65$  år, 98,4 % hadde en ECOG status på 0 eller 1 og 97 % av pasientene hadde metastatisk sykdom.

Ved den forhåndsbestemte analysen med 19. desember 2011 som data cut-off ble det oppnådd en signifikant forbedring av primærendepunktet PFS (HR=0,30; 95 % KI 0,18, 0,51;  $p < 0,0001$ ). Effekteresultatene fra den primære analysen og en post-hoc-analyse med ytterligere 6-måneders oppfølging er oppsummert i tabell 8. Data for OS fra ytterligere en post-hoc-analyse med 18. desember 2012 som data cut-off er vist i figur 3.

Tabell 8 Effekt hos tidligere ubehandlede pasienter (BREAK-3-studien, 25. juni 2012)

	Data til 19. desember 2011		Data til 25. juni 2012	
	Dabrafenib n=187	DTIC n=63	Dabrafenib n=187	DTIC n=63
<b>Progresjonsfri overlevelse</b>				
Median, måneder (95 % KI)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)	6,9 (5,2, 9,0)	2,7 (1,5, 3,2)
HR (95 % KI)	0,30 (0,18, 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24, 0,58) P < 0,0001	
<b>Totalrespons<sup>a</sup></b>				
% (95 % KI)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
<b>Varighet av respons</b>				
Median, måneder (95 % KI)	n=99 5,6 (4,8, IO)	n=12 NR (5,0, IO)	n=110 8,0 (6,6, 11,5)	n=15 7,6 (5,0, 9,7)
Forkortelser: KI: konfidensintervall; DTIC: dakarbazin; HR: Hazard Ratio; IO: ikke oppnådd				
<sup>a</sup> Definert som bekreftet komplett + delvis respons				

Ved data cut-off den 25. juni 2012 hadde trettifem (55,6 %) av de 63 pasientene som var randomisert til DTIC byttet (overkrysning) til dabrafenib mens 63 % av pasientene randomisert til dabrafenib og 79 % av pasientene randomisert til DTIC hadde progrediert eller dødd. Median PFS etter overkrysning var 4,4 måneder.

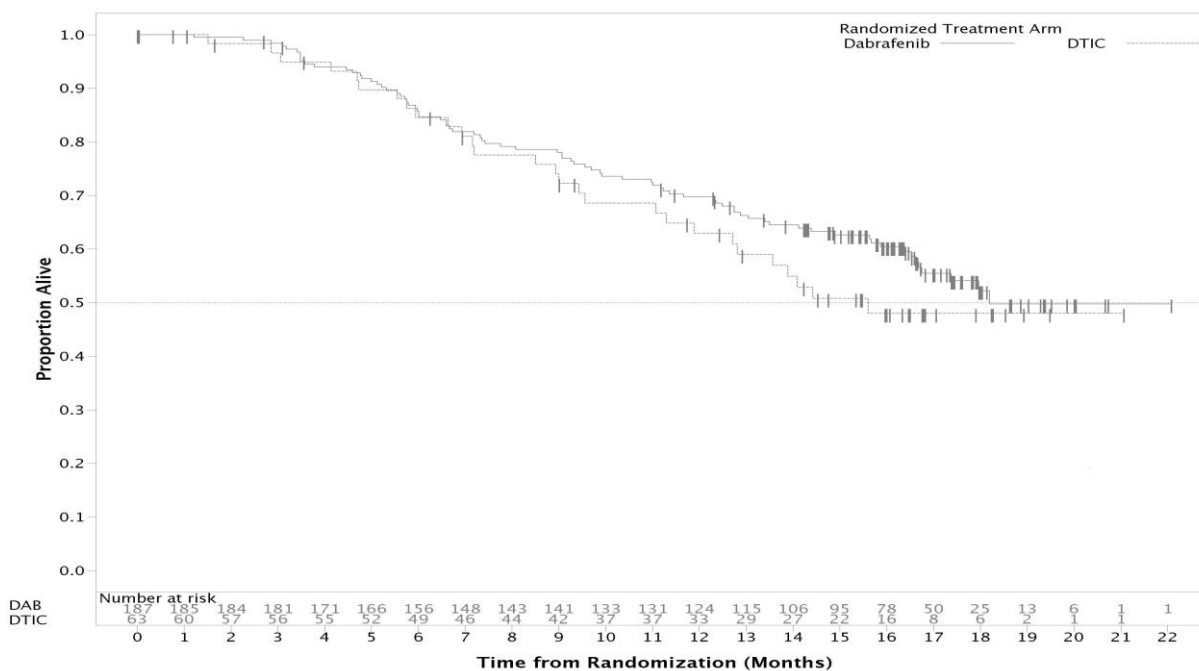
Tabell 9: Overlevelsesdata fra primæranalysen og post-hoc-analyser

Cut-off dato	Behandling	Antall dødsfall (%)	Hazard Ratio (95 % KI)
19. desember 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25, 1,48) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	21 (11 %)	
25. juni 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44, 1,29) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	55 (29 %)	
18. desember 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48, 1,21) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	78 (42 %)	

<sup>(a)</sup> Pasientene ble ikke sensurert ved tidspunkt for overkrysning

Data for OS fra ytterligere en post-hoc-analyse basert på 18. desember 2012 data cut-off har vist en 12-måneders OS på 63 % og 70 % for behandling med henholdsvis DTIC og dabrafenib.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (BREAK-3) (18. desember 2012)



*Pasienter med hjernemetastaser (resultater fra fase II-studien [BREAK-MB])*

BREAK-MB var en multisenter, åpen fase II-studie med to kohorter utformet for å evaluere den intrakranielle responsen på dabrafenib hos pasienter med histologisk bekreftet (grad IV) BRAF-mutasjonspositiv (V600E eller V600K) malignt melanom med hjernemetastaser. Pasientene ble inkludert i kohort A (pasienter med ingen tidligere behandling for hjernemetastase) eller kohort B (pasienter som tidligere har fått lokal behandling for hjernemetastase).

Primærendepunktet til studien var total intrakraniell responsrate (OIRR) i V600E pasientpopulasjonen, i henhold til utprøvers vurdering. Bekreftet OIRR og andre effektresultater i henhold til utprøvers vurdering er presentert i tabell 10.

Tabell 10 Effektdata fra pasienter med hjernemetastaser (BREAK-MB-studien)

Populasjon med alle behandlede pasienter				
BRAf V600E (Primær)		BRAf V600K		
Kohort A n=74	Kohort B n=65	Kohort A n=15	Kohort B n=18	
<b>Total intrakraniell responsrate, % (95 % KI)<sup>a</sup></b>				
39 % (28,0, 51,2) P < 0,001 <sup>b</sup>	31 % (19,9, 43,4) P < 0,001 <sup>b</sup>	7 % (0,2, 31,9)	22 % (6,4, 47,6)	
<b>Varighet av intrakraniell respons, median, måneder(95 % KI)</b>				
n=29 4,6 (2,8, IO)	n=20 6,5 (4,6, 6,5)	n=1 2,9 (IO, IO)	n=4 3,8 (IO, IO)	
<b>Total respons, % (95 % KI)<sup>a</sup></b>				
38 % (26,8, 49,9)	31 % (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28 % (9,7, 53,5)	
<b>Varighet av respons, median, måneder (95 % KI)</b>				
n=28 5,1 (3,7, IO)	n=20 4,6 (4,6, 6,5)	NA	n=5 3,1 (2,8, IO)	
<b>Progresjonsfri overlevelse, median, måneder (95 % KI)</b>				
3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)	
<b>Totaloverlevelse, median, måneder (95 % KI)</b>				
Median, måneder	7,6 (5,9, IO)	7,2 (5,9, IO)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, IO)
Forkortelser: KI: konfidensintervall; IO: ikke oppnådd; NA: ikke relevant				
a – Bekreftet respons.				
b – Denne studien var utformet for å støtte eller forkaste en nullhypotese for OIRR ≤ 10 % (basert på historiske data) i favør av den alternative hypotesen for OIRR ≥ 30 % hos BRAf V600E-mutasjonspositive pasienter.				

*Tidligere ubehandlede pasienter eller pasienter med minst én tidligere mislykket systemisk behandling (resultater fra fase II-studien [BREAK-2])*

BRF113710 (BREAK-2) var en enarmet multisenterstudie som inkluderte 92 pasienter med metastatisk melanom (grad IV) med bekreftet BRAf V600E- eller V600K-mutasjonspositiv melanom.

Responsrate i henhold til utprøvers vurdering hos pasienter med BRAf V600E metastatisk melanom (n=76) var 59 % (95 % KI: 48,2, 70,3) og median DoR var 5,2 måneder (95 % KI: 3,9, ikke beregnet) basert på en median oppfølgingstid på 6,5 måneder. Hos pasienter med BRAf V600K-mutasjonspositiv metastatisk melanom (n=16) var responsraten 13 % (95 % KI: 0,0, 28,7) med median DoR på 5,3 måneder (95 % KI: 3,7, 6,8). Til tross for det begrensede antall pasienter var median OS konsekvent med data fra pasienter med BRAf V600E-positiv tumorer.

### Ikke-småcellet lungekreft

#### *Studien BRF113928*

Effekt og sikkerhet av dabrafenib i kombinasjon med trametinib ble undersøkt i en fase II, tre-kohort, multisenter, ikke-randomisert og åpen studie hvor pasienter med stadium IV BRAf V600E-mutert NSCLC ble inkludert. Det primære endepunktet ORR ble målt ved å bruke 'Response Evaluation Criteria In Solid Tumors' (RECIST 1.1) vurdert av utprøver. Sekundære endepunkt inkluderte DoR, PFS, OS, sikkerhet og populasjonsfarmakokinetikk. ORR, DoR og PFS ble også vurdert av en uavhengig evalueringskomité (IRC) som en sensitivitetsanalyse.

Kohortene ble inkludert sekvensielt:

- Kohort A: Monoterapi (dabrafenib 150 mg to ganger daglig), 84 pasienter inkludert. 78 pasienter hadde tidligere fått systemisk behandling for deres metastatiske sykdom.
- Kohort B: Kombinasjonsbehandling (dabrafenib 150 mg to ganger daglig og trametinib 2 mg en gang daglig), 59 pasienter inkludert. 57 pasienter hadde tidligere gjennomgått 1-3 linjer med systemisk behandling for metastatisk sykdom. 2 pasienter hadde ikke tidligere fått systemisk behandling og ble inkludert i analysen for pasienter inkludert i kohort C.

- Kohort C: Kombinasjonsbehandling (dabrafenib 150 mg to ganger daglig og trametinib 2 mg en gang daglig), 34 pasienter. Alle pasientene fikk studiemedisin som førstelinjebehandling for metastatisk sykdom.

Blant de totalt 93 pasientene som ble inkludert i kombinasjonsbehandlingskohortene B og C var de fleste pasientene kaukasiere (> 90 %), fordelingen menn versus kvinner var jevn (54 % versus 46 %), med en median alder på 64 år eller høyere hos pasienter i andrelinje og 68 år hos førstelinjepasientene. De fleste pasientene (94 %) inkludert i kombinasjonsbehandlingskohortene hadde en ECOG status på 0 eller 1. Totalt 26 (28 %) hadde aldri røkt. Majoriteten av pasientene hadde ikke plateepitelhistologi. I populasjonen som var behandlet tidligere hadde 38 pasienter (67 %) en linje av systemisk kreftbehandling for metastatisk sykdom.

For det primære endepunktet utprøvert ORR, var ORR i førstelinjepopulasjonen 61,1 % (95 % KI, 43,5 %, 76,9 %) og i populasjonen som tidligere hadde fått behandling var den 66,7 % (95 % KI, 52,9 %, 78,6 %). Disse møtte statistisk signifikans til å forkaste nullhypotesen om at ORR for dabrafenib i kombinasjon med trametinib for denne NSCLC-populasjonen var mindre enn eller lik 30 %. Resultatene for ORR vurdert av IRC sammenfalt med utprøvers vurdering. Responsen var varig med en median utprøvert DoR i populasjonen som tidligere var behandlet på 9,8 måneder (95 % KI, 6,9, 16,0). I førstelinjepopulasjonen hadde 68 % ikke progrediert etter 9 måneder. Median DoR og PFS kunne foreløpig ikke estimeres (tabell 11). Effekten av kombinasjonen med trametinib var overlegen da den ble indirekte sammenlignet med dabrafenib som monoterapi i kohort A.

Tabell 11 Sammendrag av effekt i kombinasjonsbehandlingskohortene basert på radiologisk vurdering gjennomført både av utprøver og uavhengig

Endepunkt	Analyse	Kombinasjon 1. linje n=36 <sup>1</sup>	Kombinasjon 2. linje Pluss n=57 <sup>1</sup>
Total bekreftet respons n (%) (95 % KI)	Av utprøver	22 (61,1 %) (43,5, 76,9)	38 (66,7 %) (52,9, 78,6)
	Av IRC	22 (61,1 %) (43,5, 76,9)	36 (63,2 %) (49,3, 75,6)
Median DoR Måneder (95 % KI)	Av utprøver	NE <sup>2</sup> (8,3, NE)	9,8 (6,9, 16,0)
	Av IRC	NE (6,9, NE)	12,6 (5,8, NE)
Median PFS Måneder (95 % KI)	Av utprøver	- <sup>3</sup>	10,2 (6,9, 16,7)
	Av IRC	- <sup>3</sup>	8,6 (5,2, 16,8)
Median OS Måneder (95 % KI)	-	24,6 (11,7, NE) <sup>4</sup>	18,2 (14,3, NE)
<sup>1</sup> data cut-off: 8. august 2016 <sup>2</sup> NE: Ikke evaluerbar <sup>3</sup> Median PFS foreløpig ikke estimert <sup>4</sup> Hendelsesrate for utregnet OS var 28 %, så den definerte medianverdien må fortsatt utvikles			

### QT-forlengelse

De verste tilfellene av QTc-forlengelse på > 60 millisekunder (ms) ble observert hos 3 % av pasientene som ble behandlet med dabrafenib (i den integrerte sikkerhetspopulasjonen ble > 500 ms observert hos én pasient). I MEK115306 fase III-studien hadde ingen pasienter behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib de verste tilfellene av QTcB-forlengelse til > 500 ms. Hos 1 % (3/209) av pasientene økte QTcB mer enn 60 ms fra baseline. Fire pasienter (1 %) behandlet med trametinib i kombinasjon med dabrafenib hadde en økning av QTcB grad 3 (> 500 ms) i MEK116513 fase III-studien. To av disse pasientene hadde en økning av QTcB grad 3 (> 500 ms) som også var en økning > 60 ms fra baseline.

Den potensielle effekten av dabrafenib på QT-forlengelse ble vurdert i en dedikert flerdose QT-studie. En supraterapeutisk dose på 300 mg dabrafenib to ganger daglig ble administrert hos 32 pasienter med BRAF V600-mutasjonspositive tumorer. Ingen kliniske relevante effekter av dabrafenib eller dets metabolitter på QTc-intervallet ble observert.

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med dabrafenib i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved melanom og solide maligne tumorer (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Dabrafenib absorberes peroralt og median tid til maksimal plasmakonsentrasjon er 2 timer etter dosering. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet av peroral dabrafenib er 95 % (90 % KI: 81, 110 %). Eksponering for dabrafenib ( $C_{max}$  og AUC) øker proporsjonalt med dosen ved administrasjon av enkeltdoser mellom 12 og 300 mg, men økningen var mindre enn proporsjonal med dosen ved gjentatt dosering to ganger daglig. En reduksjon i eksponering er observert ved gjentatt eksponering, som mest sannsynlig skyldes induksjon av metabolismen til dabrafenib. Gjennomsnittlig forhold for akkumulering (AUC) Dag 18/Dag 1 var 0,73. Etter administrasjon av 150 mg to ganger daglig var den geometriske gjennomsnittlige  $C_{max}$ , AUC (0- $\tau$ ) og plasmakonsentrasjon før neste administrasjon ( $C_{\tau}$ ) henholdsvis 1478 ng/ml, 4341 ng\*time/ml og 26 ng/ml.

Administrasjon av dabrafenib med mat reduserer biotilgjengeligheten ( $C_{max}$  og AUC reduseres med henholdsvis 51 % og 31 %) samt forsinket absorpsjon fra dabrafenibkapsler sammenlignet med fastende tilstand.

### Distribusjon

Dabrafenib bindes til humant plasmaprotein og er 99,7 % bundet. Steady-state distribusjonsvolum etter administrasjon av intravenøs mikrodose er 46 l.

### Biotransformasjon

Metaboliseringen av dabrafenib er primært mediert av CYP2C8 og CYP3A4 som danner hydrokxy-dabrafenib som oksideres videre via CYP3A4 til karboksy-dabrafenib. Karboksy-dabrafenib kan dekarboksyleres videre via en ikke-enzymatisk prosess til desmetyl-dabrafenib. Karboksy-dabrafenib utskilles via galle og urin. Desmetyl-dabrafenib kan også dannes i tarmen og bli reabsorbent. Desmetyl-dabrafenib metaboliseres av CYP3A4 til oksidative metabolitter. Terminale halveringstid for hydrokxy-dabrafenib ligner på modersubstansens med en halveringstid på 10 timer mens karboksy-dabrafenib og desmetyl-metabolittene har lengre halveringstider (21-22 timer). Gjennomsnittlig forhold mellom metabolittene og modersubstansens AUC etter gjentatt dosering var 0,9, 11 og 0,7 for henholdsvis hydrokxy-, karboksy- og desmetyl-dabrafenib. Basert på eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaper, vil sannsynligvis både hydrokxy- og desmetyl-dabrafenib bidra til den kliniske aktiviteten til dabrafenib, mens aktiviteten til karboksy-dabrafenib ikke antas å være signifikant.

Dabrafenib er et substrat for humant P-glykoprotein (P-gp) og murin BCRP *in vitro*. Disse transportørene har imidlertid minimal påvirkning på peroral biotilgjengelighet og eliminering av dabrafenib, og risikoen for klinisk relevant legemiddelinteraksjon med hemmere av P-gp eller BCRP er lav. Verken dabrafenib eller de 3 hovedmetabolittene er vist å hemme P-gp *in vitro*. Dabrafenib og desmetyl-dabrafenib viste seg også å være moderate hemmere av humant brystkreft resistensprotein (BCRP), men basert på klinisk eksponering er risikoen for legemiddelinteraksjon minimal.

Selv om dabrafenib og dens metabolitter, hydroksy-dabrafenib, karboksy-dabrafenib og desmetyl-dabrafenib var hemmere av humant organisk aniontransporterende polypeptid (OAT) 1 og OAT3 *in vitro* er risikoen for legemiddelinteraksjon minimal basert på klinisk eksponering.

### Eliminasjon

Terminal halveringstid for dabrafenib etter administrasjon av en intravenøs mikrodose er 2,6 timer. Terminal halveringstid for dabrafenib etter en oral enkeltdose er 8 timer, noe som skyldes absorpsjonsbegrensende eliminasjon etter peroral administrasjon ("flip-flop" farmakokinetikk). Plasmaclearance ved i.v. er 12 l/time.

Etter en peroral dose er metabolisme den primære eliminasjonsveien til dabrafenib, mediert via CYP3A4 og CYP2C8. Dabrafenib-relaterte stoffer utskilles primært via feces, med 71 % av en peroral dose gjenfunnet i feces; 23 % av dosen ble gjenfunnet i urin i form av kun metabolitter.

### Spesielle pasientpopulasjoner

#### Nedsatt leverfunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at svakt forhøyet bilirubin- og/eller ASAT-nivå (basert på National Cancer Institute [NCI] klassifisering) ikke har en signifikant påvirkning på peroral clearance av dabrafenib. I tillegg har ikke lett nedsatt leverfunksjon (definert ved bilirubin og ASAT) noen signifikant effekt på plasmakonsentrasjonen til metabolitter av dabrafenib. Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon. Siden levermetabolisme og gallesekresjon er de primære eliminasjonsveiene til dabrafenib og metabolitter, bør administrasjon av dabrafenib gjøres med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

#### Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at lett nedsatt nyrefunksjon ikke påvirker peroral clearance av dabrafenib. Til tross for at det er begrensede data for moderat nedsatt nyrefunksjon kan disse dataene indikere at det ikke er noen klinisk relevant effekt. Det er ingen tilgjengelige data på pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

#### Eldre

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen hadde alder ingen signifikant påvirkning på farmakokinetikken til dabrafenib. Alder over 75 år var en signifikant prediktor for plasmakonsentrasjonen av karboksy- og desmetyl-dabrafenib med 40 % høyere eksponering hos pasienter  $\geq 75$  år enn hos pasienter  $< 75$  år.

#### Kroppsvekt og kjønn

Basert på den farmakokinetiske populasjonsanalysen har kjønn og vekt en innvirkning på peroral clearance av dabrafenib. Vekt påvirker også det perorale distribusjonsvolumet og distribusjonsclearance. Disse farmakokinetiske forskjellene anses ikke å være klinisk relevante.

#### Rase

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til dabrafenib mellom asiatiske og kaukasiske pasienter. Det er begrensede data for å vurdere den potensielle effekten av annen etnisitet på farmakokinetikken til dabrafenib.



## Pediatrik populasjon

Ingen studier er utført for å undersøke farmakokinetikken til dabrafenib hos pediatrike pasienter.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med dabrafenib. Dabrafenib var ikke mutagent eller klastogent ved bruk av *in vitro*-tester med bakterier og dyrkede celler fra pattedyr, eller *in vivo* mikronukleusassay med gnagere.

I kombinerte studier av hunners fertilitet og tidlig embryo- og embryoføtal utvikling hos rotter var antallet gule legemer redusert hos drektige hunnrotter ved 300 mg/kg/dag (omtrent 3 ganger eksponering hos mennesker basert på AUC), men det var ingen effekter på brunstsyklus, brunsttid eller fertilitetsindeks. Utviklingstoksisitet inkludert embryoletalitet og ventrikulære septumdefekter og variasjoner i formen til thymus er observert ved 300 mg/kg/dag og forsinket skjelettutvikling og redusert fostervekt ved  $\geq 20$  mg/kg/dag ( $\geq 0,5$  ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC).

Det er ikke utført fertilitetsstudier av hanner med dabrafenib. I studier med gjentatt dosering er det imidlertid vist testikkeldegenerasjon/-forminskning hos rotter og hunder ( $\geq 0,2$  ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC). Testikkelforandringene hos rotter og hunder kunne fremdeles observeres etter en 4-ukers rekonvalesensperiode (se pkt. 4.6).

Kardiovaskulære effekter, inkludert koronar arteriell degenerasjon/nekrose og/eller blødning, kardio-atrioventrikulær klaffhypertrofi/blødning og artriell fibrovaskulær proliferasjon er vist hos hunder ( $\geq 2$  ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC). Hos mus er det observert fokal artriell/perivaskulær inflammasjon i ulike vev, og hos rotter er det observert økt forekomst av arteriell degenerasjon i lever og spontan kardiomyocyt-degenerasjon med betennelse (spontan kardiomyopati) ( $\geq 0,5$  og  $0,6$  ganger klinisk eksponering for henholdsvis rotter og mus). Effekt på lever, inkludert hepatocellulær nekrose og inflammasjon, er observert hos mus ( $\geq 0,6$  ganger klinisk eksponering). Bronkoalveolær lungebetennelse er observert hos flere hunder ved  $\geq 20$  mg/kg/dag ( $\geq 9$  ganger klinisk eksponering hos mennesker basert på AUC) og var assosiert med grunn og/eller tung pust.

Reversible hematologiske effekter er observert hos hunder og rotter som fikk dabrafenib. I studier av opptil 13-ukers varighet ble det observert reduksjon i antall retikulocytter og/eller rød celledmasse hos hunder og rotter (henholdsvis  $\geq 10$  og  $1,4$  ganger klinisk eksponering).

I toksisitetsstudier av juvenile rotter er det observert effekter på vekst (kortere ostium longum), nyretoksisitet (tubulære avleiringer, økt forekomst av kortikale cyster og tubulær basofili samt reversibel økning av urea- og/eller kreatininkonsentrasjon) og testikkeltoksisitet (degenerering og tubulær utvidelse) ( $\geq 0,2$  ganger klinisk eksponering hos voksne mennesker basert på AUC).

Det ble vist at dabrafenib var fototoksisk i et *in vitro* fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay med mus og *in vivo* ved doser  $\geq 100$  mg/kg ( $> 44$  ganger klinisk eksponering basert på  $C_{max}$ ) i en oral fototoksisitetsstudie på hårløse mus.

### Kombinasjon med trametinib

I en studie med hunder hvor trametinib og dabrafenib ble gitt i kombinasjon i 4 uker, ble tegn på gastrointestinal toksisitet og redusert lymfoid cellularitet i thymus observert ved lavere eksponering enn hos hunder som ble gitt trametinib alene. Ellers var lignende toksisiteter observert som ved sammenlignbare monoterapistudier.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose  
Magnesiumstearat  
Kolloidal silikondioksid

#### Kapselskall

Rødt jernoksid (E172)  
Titandioksid (E171)  
Hypromellose (E464)

#### Trykkfarge:

Svart jernoksid (E172)  
Skjellakk  
Propylenglykol

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Opak, hvit boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med polypropylen-skrulokk og silikagel (tørremiddel).

Hver boks inneholder enten 28 eller 120 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Tafinlar 50 mg harde kapsler

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg harde kapsler

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

26. august 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Ikke relevant.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Ikke relevant.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tafinlar 50 mg harde kapsler  
dabrafenib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 50 mg dabrafenib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

28 kapsler  
120 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Inneholder tørremiddel, må ikke fjernes eller spises.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tafinlar 50 mg

**17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT PÅ BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tafinlar 50 mg kapsler  
dabrafenib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 50 mg dabrafenib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

28 kapsler  
120 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/865/001 28 kapsler

EU/1/13/865/002 120 kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tafinlar 75 mg harde kapsler  
dabrafenib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 75 mg dabrafenib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

28 kapsler  
120 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Inneholder tørremiddel, må ikke fjernes eller spises.

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tafinlar 75 mg

**17. UNIK IDENTITET – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. UNIK IDENTITET – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT PÅ BOKS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tafinlar 75 mg kapsler  
dabrafenib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 75 mg dabrafenib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard

28 kapsler  
120 kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/865/003 28 kapsler

EU/1/13/865/004 120 kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Tafinlar 50 mg harde kapsler**

**Tafinlar 75 mg harde kapsler**

dabrafenib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Tafinlar er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tafinlar
3. Hvordan du bruker Tafinlar
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tafinlar
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Tafinlar er og hva det brukes mot**

Tafinlar er et legemiddel som inneholder virkestoffet dabrafenib. Det brukes til å behandle en type hudkreft kalt melanom (føflekkreft), som har spredd seg til andre deler av kroppen eller som ikke kan fjernes ved kirurgi. Det blir brukt enten alene eller sammen med et annet legemiddel som inneholder trametinib. Tafinlar sammen med trametinib brukes også til å behandle en type lungekreft som kalles ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Begge kreftypene har en spesifikk endring (mutasjon) i et gen som kalles BRAF ved posisjon V600. Denne endringen i genet kan ha ført til utviklingen av kreften. Medisinen din angriper proteiner som dannes fra dette muterte genet, og forsinker eller stanser utviklingen av kreften.

### **2. Hva du må vite før du bruker Tafinlar**

Tafinlar skal kun brukes til behandling av melanom (føflekkreft) og NSCLC som har BRAF-mutasjon. Legen din vil derfor ta en prøve for å sjekke om mutasjonen er til stede, før behandlingen starter.

Dersom legen din bestemmer at du skal motta kombinasjonsbehandlingen av Tafinlar og trametinib, **les pakningsvedlegget til trametinib nøye i tillegg til dette pakningsvedlegget.**

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**Bruk ikke Tafinlar:**

- **dersom du er allergisk** overfor dabrafenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Rådfør deg med legen din hvis du tror dette gjelder deg.

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker Tafinlar. Legen din må vite om du:

- har **problemer med leveren**.
- har eller har hatt **problemer med nyrene**.  
Det kan være at legen din tar blodprøver for å undersøke lever- og nyrefunksjonen din mens du bruker Tafinlar.
- **har hatt en annen type kreft enn melanom (føflekkreft) eller NSCLC**, da du kan ha økt risiko for å utvikle andre typer hudkreft eller kreft andre steder enn i huden når du bruker Tafinlar.

**Før du tar Tafinlar sammen med trametinib** trenger din lege å vite om du:

- har hjerteproblemer, slik som hjertesvikt eller problemer med måten hjertet banker på.
- har øyeproblemer, inkludert blokkering av venen som drenerer øyet (retinal veneokklusjon) eller hevelse i øyet som kan være forårsaket av væskeblokkade (korieoretinopati).
- har lunge eller pusteproblemer, inkludert pustevansker, ofte sammen med tørrhoste, kortpustethet og tretthet (fatigue).
- har eller har hatt mage-tarmproblemer, slik som divertikulitt (betente utposninger i tykktarmen) eller svulster i mage-tarmkanalen (metastaser).

**Rådfør deg med legen din** hvis du tror noe av dette gjelder deg.

## **Tilstander du bør være oppmerksom på**

Noen personer som bruker Tafinlar, kan utvikle andre tilstander som kan være alvorlige. Du bør kjenne til viktige tegn og symptomer som du bør være oppmerksom på mens du bruker dette legemidlet. Noen av disse symptomene (blødning, feber, endringer i huden og problemer med øynene) er så vidt nevnt i dette avsnittet, men mer detaljert informasjon om dette finnes i avsnitt 4 ('Mulige bivirkninger').

### ***Blødning***

Når du tar Tafinlar sammen med trametinib kan dette forårsake alvorlig blødning inkludert i hjernen din, fordøyelsessystemet (slik som magen, rektum eller tarm), lunger, og andre organer, og kan føre til død. Symptomer kan omfatte:

- hodepine, svimmelhet, eller slapphet
- blod i avføringen eller svart avføring
- blod i urinen
- magesmerter
- hoste / oppkast av blod

**Informér legen din** umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.

### ***Feber***

Tafinlar eller kombinasjonen Tafinlar og trametinib kan forårsake feber, selv om det er mer sannsynlig dersom du tar kombinasjonsbehandlingen (se også avsnitt 4). I noen tilfeller kan personer med feber utvikle lavt blodtrykk, svimmelhet eller andre symptomer.

**Informér legen din umiddelbart** hvis du får temperatur over 38,5 °C mens du bruker dette legemidlet.

### ***Hjertesykdom***

Tafinlar kan forårsake hjerteproblemer eller eksisterende hjerteproblemer kan bli verre (se også 'Tilstander i hjertet' i avsnitt 4), hos personer som tar Tafinlar sammen med trametinib.

**Informér legen din dersom du har en hjertesykdom.** Legen din vil ta prøver for å sjekke om hjertet ditt fungerer som det skal, før og under behandling med Tafinlar sammen med trametinib. Informér legen din umiddelbart dersom det føles som om hjertet ditt slår hardt, raskt eller uregelmessig, eller dersom du opplever svimmelhet, tretthet, ørhet, kortpustethet eller hovne ben. Om nødvendig kan legen din bestemme at du skal ta en pause i behandlingen eller at den skal avsluttes.

#### ***Forandringer i huden din som kan indikere ny hudkreft***

Legen din vil undersøke huden din før du begynner å bruke dette legemidlet og regelmessig mens du bruker det. **Informér legen umiddelbart** hvis du legger merke til noen endringer i huden mens du bruker dette legemidlet eller etter avsluttet behandling (se også avsnitt 4).

#### ***Øyeproblemer***

**Legen din bør undersøke øynene dine mens du bruker dette legemidlet.**

**Informér legen din umiddelbart** hvis du får røde og irriterte øyne, tåkesyn, smerter i øynene eller andre synsforstyrrelser under behandlingen (se også avsnitt 4).

Når Tafinlar gis sammen med trametinib kan dette forårsake øyeproblemer, deriblant blindhet. Trametinib er ikke anbefalt dersom du tidligere har opplevd at venen som drenerer øyet har vært blokkert (retinal veneokklusjon). Informér legen din umiddelbart dersom du får følgende symptomer på øyeproblemer: tåkesyn, synstap eller andre synsendringer, ser fargeflekker i synsfeltet eller haloer (sløret kontur rundt gjenstander) i løpet av behandlingen. Om nødvendig kan legen din avgjøre at du skal ta en pause i behandlingen eller at den skal avsluttes.

- ➔ **Les informasjonen relatert til feber, endringer i huden og problemer med øynene i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget. Informér legen din, apotek eller sykepleier hvis du får noen av tegnene og symptomene som er nevnt her.**

#### ***Leverproblemer***

Tafinlar sammen med trametinib kan føre til problemer med leveren din, og det kan utvikle seg til alvorlige tilstander som hepatitt og leversvikt, som kan være dødelig. Legen din vil overvåke deg regelmessig. Tegn på at leveren din ikke virker ordentlig kan omfatte:

- nedsatt appetitt
- kvalme
- oppkast
- magesmerter
- gulhet i huden eller det hvite i øynene (gulsott)
- mørk urin
- kløende hud

**Informér legen din** så fort som mulig hvis du opplever noen av disse symptomene.

#### ***Muskelsmerter***

Tafinlar sammen med trametinib kan føre til nedbrytning av muskler (rabdomyolyse). **Informér legen din** umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene.

- muskelsmerter
- mørk urin på grunn av nyreskade

Dersom nødvendig, kan legen din beslutte å avbryte behandlingen din eller stoppe den helt.

#### ***Hull i magen eller tarmen (perforasjon)***

Når du tar Tafinlar sammen med trametinib kan dette øke risikoen for å utvikle hull i tarmveggen.

**Informér legen din** umiddelbart dersom du har kraftige magesmerter.

#### ***Barn og ungdom***

Tafinlar er ikke anbefalt til barn eller ungdom. Effektene av Tafinlar hos personer under 18 år er ikke kjent.

## Andre legemidler og Tafinlar

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler før du starter behandlingen. Dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Noen legemidler kan påvirke effekten til Tafinlar eller gjøre det mer sannsynlig at du vil få bivirkninger. Tafinlar kan også påvirke effekten til andre legemidler. Disse omfatter:

- **hormonprevensjon** (antikonsepsjonsmidler), som f.eks. p-piller, injeksjoner eller plastre
- warfarin og acenokumarol, legemidler som **fortynner blodet**
- digoksin brukt til å behandle **hjertelidelser**
- legemidler til behandling av **soppinfeksjoner**, som f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol
- enkelte kalsiumkanalblokkere brukt til å behandle **høyt blodtrykk**, som f.eks. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin eller verapamil
- legemidler til behandling av **kreft**, som f.eks. kabazitaksel
- noen legemidler brukt for å **redusere fett (lipider)** i blodet, som f. eks. gemfibrozil
- noen legemidler brukt til å behandle enkelte **psykiatriske tilstander**, som f.eks. haloperidol
- enkelte **antibiotika**, som f.eks. klaritromycin, doksycyklin og telitromycin
- enkelte legemidler mot **tuberkulose (TB)**, som f.eks. rifampicin
- enkelte legemidler som reduserer **kolesterolnivået**, som f.eks. atorvastatin og simvastatin
- enkelte **immunundertrykkende** legemidler, som f.eks. ciklosporin, takrolimus og sirolimus
- legemidler som **reduserer magesyre**, som f.eks. omeprazol
- enkelte **antiinflammatoriske** (betennelsesdempende) legemidler, som f.eks. deksametason og metylprednisolon
- enkelte legemidler til behandling av **HIV**, som f.eks. ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sakinavir og atazanavir
- enkelte legemidler brukt til **smertelindring**, som f.eks. fentanyl og metadon
- legemidler til behandling av anfall (**epilepsi**), som f.eks. fenytoin, fenobarbital, primidon, valproeinsyre eller karbamazepin
- **antidepressive** legemidler (mot depresjon), som f.eks. nefazodon og naturlegemidlet johannesurt (*Hypericum perforatum*)

➔ **Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier** hvis du bruker noen av disse (eller hvis du er usikker). Legen din kan bestemme at dosen din må reduseres.

Lag en liste over legemidlene som du bruker slik at du kan vise denne til legen din, apotek eller sykepleier.

## Graviditet, amming og fertilitet

### Tafinlar er ikke anbefalt under graviditet.

- Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Tafinlar er ikke anbefalt under graviditet da det er en mulighet for at det kan skade et ufødt barn.
- Hvis du er kvinne og kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar Tafinlar og i 4 uker etter at du har sluttet å bruke det, og i 4 måneder etter siste dose med trametinib hvis du tar dette sammen med Tafinlar.
- Det er mulig at hormonprevensjon (som f.eks. p-piller, injeksjoner eller plastre) ikke vil være like effektiv mens du bruker Tafinlar eller kombinasjonsbehandling (Tafinlar i tillegg til trametinib). Du bør derfor bruke en annen, pålitelig prevensjonsmetode, som en barrieremetode (f.eks. kondom), slik at du ikke blir gravid mens du tar dette legemidlet. Rådfør deg med legen din, apotek eller sykepleier.
- Informer legen din umiddelbart hvis du blir gravid mens du bruker dette legemidlet.

### Tafinlar er ikke anbefalt under amming.

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i dette legemidlet utskilles i morsmelk.

Informér legen din umiddelbart hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din vil avgjøre om du skal ta dette legemidlet eller amme.

### **Fertilitet – både menn og kvinner**

Dyrestudier har vist at virkestoffet dabrafenib kan redusere menns fertilitet permanent. I tillegg kan menn som bruker Tafinlar få redusert antall sædceller, og det er ikke sikkert at antall sædceller vil gå tilbake til normalnivå etter avsluttet behandling.

Rådfør deg med legen din vedrørende dine muligheter for å forbedre din mulighet for å få barn i fremtiden, før du starter behandling med Tafinlar.

*Tafinlar i kombinasjon med trametinib:* trametinib kan svekke fertiliteten hos menn og kvinner.

Kontakt legen din, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål relatert til effektene som dette legemidlet har på spermieantallet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Tafinlar kan ha bivirkninger som kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis du har problemer med synet eller hvis du føler deg trett eller svak, eller hvis du har lavt energinivå.

En beskrivelse av disse effektene finner du også i avsnitt 2 og 4.

Rådfør deg med legen din, apotek eller sykepleier hvis det er noe du er usikker på. Også sykdommen din, symptomene dine og behandlingssituasjonen kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Tafinlar**

Bruk alltid Tafinlar nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

### **Hvor mye du skal ta**

Den anbefalte dosen av Tafinlar, enten brukt alene eller sammen med trametinib, er to 75 mg kapsler to ganger daglig (tilsvarende en daglig dose på 300 mg). Anbefalt dose av trametinib når det tas sammen med Tafinlar er 2 mg én gang daglig.

Legen din kan bestemme at du skal ta en lavere dose hvis du opplever bivirkninger.

Tafinlar er også tilgjengelig i 50 mg kapsler hvis en dosereduksjon er anbefalt.

**Ta ikke mer Tafinlar enn det legen din har anbefalt,** da dette kan øke risikoen for bivirkninger.

### **Hvordan du skal ta Tafinlar**

Svelg kapslene hele med vann, én etter én.

Ikke tygg eller knus kapslene da dette kan føre til redusert effekt.

Ta Tafinlar to ganger om dagen på tom mage. Dette betyr at

- etter at du har tatt Tafinlar må du vente **minst 1 time** før du spiser, eller
- etter at du har spist må du vente **minst 2 timer** før du tar Tafinlar.

Ta Tafinlar om morgenen og kvelden, med minst 12 timers mellomrom. Ta morgen- og kveldsdosen til samme tid hver dag. Dette vil øke sannsynligheten for at du husker å ta kapslene.

Ikke ta morgen- og kveldsdosen med Tafinlar til samme tid.

### **Dersom du tar for mye av Tafinlar**

Dersom du har tatt for mange tabletter av Tafinlar, **bør du rådføre deg med lege, apotek eller sykepleier.** Vis dem om mulig Tafinlar-pakningen og dette pakningsvedlegget.

### **Dersom du har glemt å ta Tafinlar**

Ta dosen så fort du husker det, hvis det er mindre enn 6 timer siden du glemte den.

Hopp over denne dosen og ta den neste dosen til vanlig tid, hvis det er mer enn 6 timer siden du glemte den. Fortsett deretter med å ta kapslene dine til vanlig tid.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med Tafinlar**

Ta Tafinlar så lenge legen din anbefaler det. Ikke avbryt behandling med mindre legen din, apotek eller sykepleier råder deg til det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### **Hvordan du bruker Tafinlar sammen med trametinib**

- Ta Tafinlar sammen med trametinib nøyaktig slik din lege, sykepleier eller apotek forteller deg. Du må ikke endre dosen eller stoppe å ta Tafinlar eller trametinib med mindre din lege, sykepleier eller apotek forteller deg det.
- Ta **Tafinlar to ganger daglig** og ta **trametinib én gang daglig**. Det kan være smart for deg å ha for vane å ta begge legemidlene til samme tid hver dag. Tafinlar-dosen bør tas med omtrent 12 timers mellomrom. Hvis trametinib tas i kombinasjon med Tafinlar bør den tas med **enten** morgendosen av Tafinlar eller kveldsdosen av Tafinlar.
- Ta Tafinlar og trametinib på tom mage, minst én time før eller to timer etter et måltid. Svelg dem hele med et fullt glass vann.
- Dersom du glemmer én dose Tafinlar eller trametinib, ta den så snart du husker: Ikke ta igjen for tapte doser, og bare ta neste dose til vanlig tid:
  - Dersom det er mindre enn 6 timer til neste Tafinlar-dose, som tas to ganger daglig.
  - Dersom det er mindre enn 12 timer til neste trametinib-dose, som tas én gang daglig.
- Dersom du tar for mye Tafinlar eller trametinib, kontakt din lege, sykepleier eller apotek umiddelbart. Ta Tafinlar-kapslene og trametinib-tablettene med deg hvis det er mulig. Hvis mulig, vis dem Tafinlar- og trametinib-pakningene med begge pakningsvedleggene.
- Dersom du opplever bivirkninger, kan legen din beslutte at du skal ta en lavere dose av Tafinlar og/eller trametinib. Ta Tafinlar- og trametinib-dosene nøyaktig slik din lege, sykepleier eller apotek har fortalt deg.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Mulige bivirkninger hos pasienter som kun tar Tafinlar**

#### ***Mulige alvorlige bivirkninger***

##### *Problemer med blødning*

Tafinlar kan forårsake alvorlige problemer med blødning, spesielt i hjernen når det tas sammen med trametinib. Kontakt legen eller sykepleieren din for øyeblikkelig medisinsk hjelp dersom du får uvanlige tegn på blødning, inkludert:

- hodepine, svimmelhet, eller svakhet
- å hoste opp blod eller blodpropper
- å kaste opp blod som ser ut som 'kaffebrut'
- rød eller sort avføring som ligner på tjære

##### *Feber*

Bruk av Tafinlar kan føre til feber hos flere enn 1 av 10 personer. **Informér legen din, apotek eller sykepleier hvis du får feber (temperatur på 38,5 °C eller mer) mens du tar dette legemidlet.** De vil utføre tester for å undersøke om det er andre årsaker til feberen og behandle årsaken.

I enkelte tilfeller kan personer med feber oppleve lavt blodtrykk og svimmelhet. Hvis feberen er alvorlig, kan det være at legen din vil anbefale deg å avbryte behandlingen med Tafinlar mens de behandler feberen med andre legemidler. Når feberen er under kontroll, kan det være at legen din vil anbefale deg å ta Tafinlar igjen.

#### *Tilstander i hjertet*

Tafinlar kan påvirke hvor godt hjertet ditt pumper blod når det tas sammen med trametinib. Mennesker som har et eksisterende hjerteproblem har høyere risiko for å bli påvirket av dette. Du vil bli undersøkt med tanke på eventuelle hjerteproblemer, mens du bruker Tafinlar sammen med trametinib. Tegn og symptomer på hjerteproblemer omfatter:

- en følelse av at hjertet slår hardt, raskt eller uregelmessig
- svimmelhet
- tretthet
- ørhet
- kortpustethet
- hevelser i bena

**Informér legen din** så snart som mulig dersom du får noen av disse symptomene, enten for første gang eller dersom de blir verre.

#### *Endringer i huden*

Rådfør deg med legen din, apotek eller sykepleier så fort du kan hvis du legger merke til endringer i huden mens du tar dette legemidlet.

Opptil 1 av 10 personer som tar Tafinlar, kan utvikle en type hudkreft kalt *kutant plateepitelkarsinom (cuSCC)*. Andre kan utvikle en type hudkreft kalt *basalcellekarsinom (BCC)*. Vanligvis forekommer disse hudforandringene kun lokalt og kan fjernes ved kirurgi, og behandling med Tafinlar kan fortsette uten avbrudd.

Noen personer som tar Tafinlar, kan legge merke til at det utvikles nye melanomer. Disse melanomene fjernes vanligvis ved kirurgi, og behandlingen med Tafinlar kan fortsette uten avbrudd.

Legen din vil undersøke huden din før du begynner å bruke Tafinlar, og deretter undersøke den igjen hver måned mens du bruker dette legemidlet og i 6 måneder etter at du har sluttet å bruke det. Dette gjøres for å se om det utvikles ny hudkreft.

Legen din vil også regelmessig undersøke hodet, nakken, munnen og lymfekjertlene, og du vil også få utført CT-undersøkelser av bryst- og mageområdet. Det kan også bli tatt blodprøver av deg. Disse undersøkelsene gjøres for å oppdage om det utvikles andre krefttyper (inkludert plateepitelkarsinom) i kroppen din. Bekkenundersøkelser (av kvinner) og analundersøkelser anbefales også før og etter avsluttet behandling.

Undersøk huden din regelmessig mens du tar Tafinlar

Hvis du legger merke til følgende:

- nye vorter
  - sår hud eller rødlige kuler som blør eller ikke heles
  - føflekker som endrer størrelse eller farge
- ➔ **Informér legen din, apotek eller sykepleier så fort som mulig** hvis du opplever noen av disse symptomene – enten for første gang eller hvis de blir verre.

Du kan få **reaksjoner i huden (utslett)** når du tar Tafinlar sammen med trametinib. **Snakk med legen din** dersom du får utslett mens du tar Tafinlar sammen med trametinib.



### Øyeproblemer

Opptil 1 av 100 personer som tar Tafinlar alene eller sammen med trametinib, kan utvikle et øyeproblem kalt uveitt, som kan skade synet hvis det ikke behandles. Uveitt kan utvikles raskt og symptomene omfatter:

- røde øyne og irritasjon
  - tåkesyn
  - smerter i øynene
  - økt lysfølsomhet
  - prikker foran øynene som kommer og går
- ➔ **Kontakt legen din, apotek eller sykepleier umiddelbart** hvis du får disse symptomene.

Tafinlar kan forårsake øyeproblemer når det tas sammen med trametinib. Trametinib anbefales ikke dersom du noen gang har hatt blokkert venedrenasje fra øyet (retinal veneokklusjon). Det kan hende at legen din anbefaler en øyeundersøkelse før du begynner å bruke Tafinlar sammen med trametinib, og mens du bruker det. Det kan hende at legen din ber deg om å slutte å ta trametinib eller henviser deg til en spesialist dersom du utvikler tegn og symptomer på øyeproblemer, deriblant:

- synstap
  - rødhet og irritasjon
  - fargeflekker i synsfeltet
  - haloer (sløret kontur rundt gjenstander)
  - tåkesyn
- ➔ **Kontakt legen din, apotek eller sykepleier umiddelbart** hvis du får disse symptomene.

**Det er veldig viktig at du informerer legen din, apotek eller sykepleier umiddelbart hvis du utvikler disse symptomene**, spesielt hvis du har et smertefullt, rødt øye som ikke blir bedre. Det kan være at de bestiller tid hos en øyespesialist for en grundig øyeundersøkelse.

### *Andre bivirkninger som du kan oppleve når du tar kun Tafinlar er følgende:*

*Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):*

- Papillom (en type svulst i huden som vanligvis ikke er skadelig)
- Redusert appetitt
- Hodepine
- Hoste
- Kvalme, oppkast
- Diaré
- Fortykning av det ytterste hudlaget
- Uvanlig hårtap eller tynnere hår
- Utslett
- Rødhet og hevelse i håndflatene, fingrene og fotsålene (se 'Endringer i huden' tidligere i avsnitt 4)
- Smerter i leddene, musklene eller smerter i hender og føtter
- Feber (se 'Feber' tidligere i avsnitt 4)
- Utmattelse (fatigue)
- Frysninger
- Svakhet

*Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):*

- Hudeffekter inkludert kutant plateepitelkarsinom (en type hudkreft), vorteliknende utvekster, hudtagger, ukontrollert hudvekst eller svulster (basalcellekarsinom), tørr hud, kløe eller rød hud, flekker av tykk, flassende eller sprø hud (aktinisk keratose), hudlesjoner, rødhet i huden, økt lyssensitivitet i huden
- Forstoppelse
- Influensalignende sykdom

- Endringer i hvordan hjertet pumper blodet

*Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøvene dine*

- Lavt nivå av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- Økt nivå av blodsukker (glukose) (hyperglykemi)

*Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):*

- Nytt melanom
- Allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- Øyebetennelse (uveitt - se 'Øyeproblemer' tidligere i avsnitt 4)
- Betennelse i bukspyttkjertelen (som forårsaker sterke magesmerter)
- Betennelse i fettlaget under huden (pannikulitt)
- Nyreproblemer, nyresvikt
- Betennelse i nyrene

### ***Bivirkninger når du tar Tafinlar og trametinib sammen***

Når du tar Tafinlar og trametinib sammen kan du få de bivirkningene som er angitt ovenfor, selv om hyppigheten kan endres (økes eller reduseres).

**På grunn av at du tar trametinib** sammen med Tafinlar kan du også få **andre bivirkninger**.

Informér legen din så fort som mulig hvis du opplever noen av disse symptomene, enten for første gang eller hvis de blir verre.

**Vennligst les pakningsvedlegget til trametinib for detaljer om bivirkninger du kan få når du tar dette legemidlet.**

Bivirkningene du kan få når du tar Tafinlar sammen med trametinib er som følger:

*Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):*

- Urinveisinfeksjon
- Betennelse i nese eller hals
- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Svimmelhet
- Høyt blodtrykk (hypertensjon)
- Blødning i ulike deler av kroppen som kan være milde eller alvorlige (hemoragi)
- Hoste
- Vondt i magen
- Forstoppelse
- Diaré
- Kvalme, oppkast
- Utslett, tørr hud, kløe, rødhet i huden
- Leddsmerter, muskelsmerter, eller smerter i hender eller føtter
- Muskelkramper
- Utmattelse (fatigue), svakhet
- Frysninger
- Hevelse i hender eller føtter (perifert ødem)
- Feber

*Svært vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøvene dine*

- Lavt nivå av hvite blodceller
- Unormale blodprøveresultater relatert til lever

*Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):*

- Hudeffekter inkludert infeksjon i huden (cellulitt) betennelse i hårsekkene i huden, neglesykdom slik som neglerotforandringer, smerter i negl, infeksjon og hevelse av neglebåndene, hudutslett med væskefylte blemmer, plateepitelkarsinom (en type hudkreft), papillom (en type hudkreft som vanligvis ikke er skadelig), vortelignende utvekster, økt lyssensitivitet i huden (se også 'Endringer i huden' tidligere i avsnitt 4)
- Dehydrering (lave nivåer av vann eller væske)
- Tåkesyn, synsproblemer
- Hjertet pumper mindre effektivt
- Lavt blodtrykk (hypotensjon)
- Lokalisert vevshevelse
- Kortpustethet
- Lungebetennelse (pneumonitt)
- Munntørrhet
- Sår munn eller munnsår, betennelse i slimhinner
- Akneliknende problemer
- Fortykkelse i det ytre hudlaget (hyperkeratose), flekker av tykk, flassende eller sprø hud (aktinisk keratose), sårhet eller sprekkdannelse i huden
- Økt svetting, nattesvette
- Uvanlig hårtap eller hårfortynning
- Røde, smertefulle hender og føtter
- Betennelse i fettlaget under huden (pannikulitt)
- Nyresvikt
- Betennelse i slimhinner
- Influensalignende sykdom
- Hevelse i ansikt

*Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøvene dine*

- Reduksjon i antall røde blodceller (anemi), blodplater (celler som hjelper blodet med å koagulere) og en type hvite blodceller (leukopeni)
- Lavt nivå av natrium (hyponatremi) eller fosfat (hypofosfatemi) i blodet
- Økning i blodsukkernivå
- Økning i kreatinfosfokinase, et enzym som finnes hovedsakelig i hjerte, hjerne og skjelettmuskulatur
- Økning i noen stoffer (enzymmer) som produseres av leveren

*Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):*

- Forekomst av ny hudkreft (melanom)
- Hudtagger
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet)
- Øyeforandringer inkludert hevelse i øyet på grunn av væskelekkasje (*korioretinopati*), øyebetennelse (uveitt), separering av den lyssensitive membranen på baksiden av øyet (netthinnen) fra de støttende lagene (*netthinneavløsning*) og hevelse rundt øyet
- Hjertefrekvens som er lavere enn normalen og/eller en redusert hjertefrekvens
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Et hull (perforasjon) i magen eller tarmen
- Tarmbetennelse (kolitt)
- Betennelse i nyrene

*Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):*

- Betennelse i hjertemuskelen (myokarditt) som kan resultere i åndenød, feber, hjertebank og brystmerter

## **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Tafinlar**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Tafinlar etter utløpsdatoen (EXP) som er angitt på boksetiketten og esken. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Tafinlar**

- Virkestoff er dabrafenib. Hver harde kapsel inneholder dabrafenibmesilat tilsvarende 50 mg eller 75 mg dabrafenib.
- Andre innholdsstoffer er: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, kolloidal silikondioksid, rødt jernoksid (E172), titandioksid (E171), hypromellose (E464). I tillegg er kapslene preget med svart trykkfarge som inneholder svart jernoksid (E172), skjellakk og propylenglykol.

### **Hvordan Tafinlar ser ut og innholdet i pakningen**

Tafinlar 50 mg harde kapsler er opake, mørkerøde og preget med 'GS TEW' og '50 mg'.

Tafinlar 75 mg harde kapsler er opake, mørkerosa og preget med 'GS LHF' og '75 mg'.

Boksene er ugjennomsiktige, hvite plastbokser med skrulokk av plast.

Boksene inneholder også silikagel (tørremiddel) i små sylindrerformede beholdere. Tørremidlet skal oppbevares inne i boksen og skal ikke spises.

Tafinlar 50 mg og 75 mg harde kapsler er tilgjengelig i pakninger med 28 eller 120 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

### **Tilvirker**

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spania  
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannia  
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел: +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**

Novartis Pharma Services Inc.  
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

**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

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
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

**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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for dabrafenib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på totalt 9 kumulativt rapporterte tilfeller av gastrointestinale perforasjoner med dabrafenib monoterapi og tatt i betraktning at preparatomtalen for trametinib har blitt oppdatert for å inkludere gastrointestinale perforasjoner for kombinasjonsterapien trametinib/dabrafenib samt vurdering av den potensielt livstruende karakter av disse hendelsene, har PRAC kommet frem til at preparatomtalen for dabrafenib bør oppdateres for å inkludere gastrointestinale perforasjoner som ny forsiktighetsregel og som ny bivirkning med frekvens 'mindre vanlig'.

Basert på en kumulativ gjennomgang av 'Gastrointestinale sykdommer (diaré, kolitt og gastrointestinal perforasjon)', tatt i betraktning at preparatomtalen for trametinib har blitt oppdatert til å inkludere kolitt som ny forsiktighetsregel og som ny bivirkning for kombinasjonsterapien trametinib/dabrafenib og med tanke på den potensielt alvorlige karakter av kolitt, har PRAC vurdert at preparatomtalen for dabrafenib bør oppdateres for å inkludere kolitt rapportert med kombinasjonsterapi som ny forsiktighetsregel og som ny bivirkning med frekvens 'mindre vanlig'.

Basert på et nytt rapportert tilfelle av myokarditt hos en pasient i kombinasjonsbehandling med dabrafenib/trametinib med en positiv de-challenge til kombinasjonsbehandling, tatt i betraktning at trametinib har blitt oppdatert med informasjon om myokarditt og tatt hensyn til den potensielt livstruende karakter av myokarditt, har PRAC vurdert at preparatomtalen for dabrafenib bør oppdateres til å omfatte 'myokarditt' som ny bivirkning med 'ikke kjent' frekvens.

Dabrafenib ble vist å være fototoksisk i ikke-kliniske studier som inngår i søknad om markedsføringstillatelsen. Basert på 33 tilfeller av fotosensitivitet etter markedsføring, inkludert et alvorlig tilfelle rapportert med positiv de- og re-challenge til kombinasjonsterapi med dabrafenib/trametinib, har PRAC vurdert at 'fotosensitivitetsreaksjoner' bør inkluderes som ny bivirkning i preparatomtalen for dabrafenib med 'vanlig' frekvens.

Derfor, i lys av de data som er angitt i den korrigerede PSUR, har PRAC vurdert at endringer i produktinformasjonen av legemidler som inneholder dabrafenib var berettiget.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for dabrafenib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder dabrafenib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.