

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tafinlar 50 mg, kapsel, hård

Tafinlar 75 mg, kapsel, hård

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tafinlar 50 mg, kapsel, hård

Hver hård kapsel indeholder dabrafenibmesilat svarende til 50 mg dabrafenib.

Tafinlar 75 mg, kapsel, hård

Hver hård kapsel indeholder dabrafenibmesilat svarende til 75 mg dabrafenib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

Tafinlar 50 mg, kapsel, hård

Uigennemsigtige mørkerøde kapsler, ca. 18 mm lange, påtrykt "GS TEW" og "50 mg" på kapselskallen.

Tafinlar 75 mg, kapsel, hård

Uigennemsigtige mørkepink kapsler, ca. 19 mm lange, påtrykt "GS LHF" og "75 mg" på kapselskallen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Melanom

Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib er indiceret til voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med en BRAF V600-mutation (se pkt. 4.4 og 5.1).

Adjuverende behandling af melanom

Dabrafenib i kombination med trametinib er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med stadie III melanom med en BRAF V600-mutation efter komplet resektion.

Ikke-småcellet lungecancer (NSCLC)

Dabrafenib i kombination med trametinib er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer med BRAF V600-mutation.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med dabrafenib skal indledes og kontrolleres af en kvalificeret læge med erfaring i brugen af lægemidler mod cancer.

Inden patienten opstarter dabrafenib, skal BRAF V600-mutation i tumor være bekræftet ved anvendelse af en valideret test.

Dabrafenibs virkning og sikkerhed er ikke klarlagt hos patienter med vildtype BRAF-melanom eller vildtype BRAF-NSCLC. Dabrafenib bør derfor ikke anvendes hos patienter med vildtype BRAF-melanom eller vildtype BRAF-NSCLC (se punkt 4.4 og 5.1).

Dosering

Den anbefalede dosis af dabrafenib, enten som monoterapi eller i kombination med trametinib, er 150 mg (to 75 mg kapsler) to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 300 mg). Den anbefalede dosis af trametinib, når det anvendes i kombination med dabrafenib, er 2 mg en gang dagligt.

Behandlingsvarighed

Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har fordel heraf, eller indtil der udvikles uacceptabel toksicitet (se tabel 2). I den adjuverende melanombehandling skal patienterne behandles i 12 måneder, medmindre der opstår recidiv eller uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis en dosis af dabrafenib glemmes, bør den ikke tages, hvis der er mindre end 6 timer til den næste planlagte dosis.

Hvis en dosis af trametinib glemmes, når det gives i kombination med dabrafenib, må trametinib-dosen kun tages, hvis der er mere end 12 timer til den næste planlagte dosis.

Dosisjustering

Dabrafenib kapsler fås i to styrker, 50 mg og 75 mg, således at dosisjustering effektivt kan håndteres.

Håndteringen af bivirkninger kan kræve pausering, dosisreduktion eller seponering af behandlingen (se tabel 1 og 2).

Dosisjusteringer eller pausering anbefales ikke ved bivirkninger i form af kutant planocellulært karcinom (cuSCC) eller nyt primært melanom (se pkt. 4.4.).

Dosisjustering er ikke nødvendigt ved uveitis, så længe okulær inflammation kan kontrolleres ved hjælp af effektive lokale behandlinger. Hvis uveitis ikke responderer på lokal okulær behandling, pauseres dabrafenib indtil resolution af den okulære inflammation. Dabrafenib genoptages derefter med en dosis, der er et niveau lavere (se pkt. 4.4).

Anbefalede reduktioner af dosisniveau og anbefalinger til dosisjusteringer er anført i henholdsvis tabel 1 og 2.

Tabel 1 Anbefalede dosisreduktioner

Dosisniveau	Dabrafenib-dosis Anvendt som monoterapi eller i kombination med trametinib	Trametinib-dosis* Kun ved anvendelse i kombination med dabrafenib
Startdosis	150 mg to gange dagligt	2 mg en gang daglig
1. dosisreduktion	100 mg to gange dagligt	1,5 mg en gang daglig
2. dosisreduktion	75 mg to gange dagligt	1 mg en gang daglig
3. dosisreduktion	50 mg to gange dagligt	1 mg en gang daglig
Justering af dabrafenib-dosis til en dosis lavere end 50 mg to gange dagligt anbefales ikke, hvad enten det anvendes som monoterapi eller i kombination med trametinib. Justering af trametinib-dosis til en dosis lavere end 1 mg en gang dagligt anbefales ikke, når det anvendes i kombination med dabrafenib.		

*Se Dosering og administration i produktresuméet for trametinib for doseringsvejledning til behandling med trametinib-monoterapi.

Tabel 2: Dosisjusteringsskema baseret på graden af bivirkningen (eksklusive pyreksi)

Grad (CTC-AE)*	Anbefalede justeringer af dabrafenib-dosis Anvendt som monoterapi eller i kombination med trametinib
Grad 1 eller grad 2 (tolerabel)	Fortsæt behandlingen. Monitorer i forhold til hvad der er klinisk indiceret.
Grad 2 (intolerabel) eller grad 3	Afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er grad 0 til 1. Reducer med ét dosisniveau når behandlingen genoptages.
Grad 4	Seponer permanent. Alternativt afbryd behandlingen, indtil toksiciteten er grad 0 til 1, og reducer med ét dosisniveau, når behandlingen genoptages.

*Intensiteten af kliniske bivirkninger gradinddelt i henhold til *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0*.

Når en persons bivirkninger er under effektiv kontrol, kan det overvejes at øge dosis igen ved at følge de samme doseringstrin som ved dosisreduktion. Dabrafenib-dosis må ikke overstige 150 mg to gange dagligt.

Pyreksi

Hvis patientens temperatur er ≥ 38 °C, skal behandlingen afbrydes (dabrafenib, når det anvendes som monoterapi og både dabrafenib og trametinib, når det anvendes i kombination). Ved tilbagevenden af pyreksi, kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienter bør undersøges for tegn og symptomer på infektion og, om nødvendigt, behandles i henhold til lokale retningslinier (se pkt. 4.4). Dabrafenib, eller både dabrafenib og trametinib, når det anvendes i kombination, skal genoptages, hvis patienten er symptomfri i mindst 24 timer enten (1) på samme dosisniveau, eller (2) reduceret med ét dosisniveau, hvis pyreksi er vendt tilbage og/eller var forbundet med svære symptomer, herunder dehydrering, hypotension eller nyrsvigt.

Hvis der opstår behandlingsrelateret toksicitet, når dabrafenib anvendes i kombination med trametinib, skal dosis i begge behandlinger samtidigt reduceres, pauseres eller seponeres. Undtagelser, hvor det kun er nødvendigt at justere dosis for en af de to behandlinger, er angivet nedenfor for uveitis, RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter (primært relateret til dabrafenib), reduktion af venstre ventrikels ejektionsfraktion (LVEF), retinal veneokklusion (RVO), løsning af retinalt pigmentepitel (RPED) og interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis (primært relateret til trametinib).

Undtagelser i forbindelse med dosisjustering (hvor kun dosis af en af de to behandlinger reduceres) for udvalgte bivirkninger

Uveitis

Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved uveitis, så længe effektiv lokalbehandling kan kontrollere den okulære inflammation. Hvis uveitis ikke responderer på lokal okulær behandling, skal dabrafenib pauseres indtil bedring af den okulære inflammation. Herefter genoptages dabrafenib, reduceret med ét dosisniveau. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib (se pkt. 4.4).

RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter

Fordele og ricisi skal evalueres, inden behandling med dabrafenib fortsættes hos patienter med en ikke-kutan malignitet, som har en RAS-mutation. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib.

Reduktion af venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF)/venstre ventrikel dysfunktion

Der henvises til vejledningen for dosisjustering i produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.2), hvis dabrafenib anvendes i kombination med trametinib, og der optræder et absolut fald på > 10 % i LVEF sammenlignet med *baseline*, og uddrivningsfraktionen i henhold til retningslinjerne ligger under den nedre normalgrænse. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib.

Retinal veneokklusion (RVO) og løsnung af retinalt pigmentepitel (RPED)

Der henvises til vejledningen for dosisjustering i produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.2), hvis patienter rapporterer nye synsforstyrrelser, som fx nedsat centralsyn, sløret syn eller synstab på noget tidspunkt under kombinationsbehandling med dabrafenib og trametinib. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved bekræftede tilfælde af RVO eller RPED.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Der henvises til vejledningen for dosisjustering i produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.2) vedrørende patienter, som behandles med dabrafenib i kombination med trametinib, og som afventer kliniske undersøgelser for formodet ILD eller pneumonitis, herunder patienter med nye eller tiltagende symptomer og tegn fra lungerne, inkl. hoste, dyspnø, hypoksi, pleuraeffusion eller infiltrater. Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved ILD eller pneumonitis.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen kliniske data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion, og det kan derfor ikke afgøres, om dosisjustering eventuelt er nødvendig (se pkt. 5.2). Dabrafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, når det administreres som monoterapi eller i kombination med trametinib.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger ingen kliniske data fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, og det kan derfor ikke afgøres, om dosisjustering eventuelt er nødvendig (se pkt. 5.2). Dabrafenib og dets metabolitter elimineres primært via hepatisk metabolisering og biliær udskillelse, og patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion kan være udsat for højere eksponering. Dabrafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion, når det administreres som monoterapi eller i kombination med trametinib.

Særlige populationer

Ikke-kaukasiske patienter

Der er indsamlet begrænsede data for dabrafenibs sikkerhed og virkning hos ikke-kaukasiske patienter. Den populationsfarmakokinetiske analyse viste ikke signifikante forskelle i dabrafenibs farmakokinetik mellem asiatiske og kaukasiske patienter. Dosisjustering er ikke nødvendig hos asiatiske patienter.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere startdosis hos patienter > 65 år.

Pædiatrisk population

Dabrafenibs sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen kliniske data. Studier med unge dyr har vist bivirkninger af dabrafenib, som ikke er set hos voksne dyr (se pkt. 5.3).

Administration

Tafinlar er til oral anvendelse. Kapslerne skal synkes hele sammen med vand. De må ikke tygges eller åbnes og må ikke blandes med mad eller væsker på grund af den kemiske ustabilitet af dabrafenib.

Det anbefales, at dabrafenib tages på samme tidspunkt hver dag, hvilket giver et interval på ca. 12 timer mellem doserne. Når dabrafenib og trametinib tages i kombination, skal den daglige dosis af trametinib tages på samme tid hver dag sammen med enten morgendosis eller aftendosis af dabrafenib.

Dabrafenib skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Hvis en patient kaster op efter at have taget dabrafenib, skal patienten ikke tage en ny dosis, men vente til den næste planlagte dosis.

Se produktresuméet for trametinib for yderligere oplysninger om administration, når det gives i kombination med dabrafenib.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når dabrafenib gives i kombination med trametinib, skal produktresuméet for trametinib kontrolleres, inden behandlingen påbegyndes. Se produktresuméet for trametinib for yderligere oplysninger om advarsler og forholdsregler i forbindelse med trametinib-behandlingen.

BRAF V600-analyse

Dabrafenibs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med vildtype BRAF-melanom eller vildtype BRAF-NSCLC, og derfor bør dabrafenib ikke anvendes til patienter med vildtype BRAF-melanom eller vildtype BRAF-NSCLC (se pkt. 4.2 og 5.1).

Dabrafenib i kombination med trametinib hos patienter med melanom, som har progredieret på en BRAF-hæmmer

Der foreligger begrænsede data for patienter, der tager kombinationen af dabrafenib og trametinib, som har progredieret på en tidligere behandling med en BRAF-hæmmer. Disse data viser, at effekten af kombinationen vil være lavere hos disse patienter (se pkt. 5.1). Andre behandlingsmuligheder skal derfor overvejes, inden patienter, der tidligere har været behandlet med en BRAF-hæmmer, behandles med kombinationen. Rækkefølgen af behandlinger efter progression på behandling med en BRAF-hæmmer er ikke fastlagt.

Nye maligniteter

Der kan opstå nye maligniteter, kutane og ikke-kutane, når dabrafenib anvendes som monoterapi eller i kombination med trametinib.

Kutane maligniteter

Kutant planocellulært karcinom (cuSCC)

Der er rapporteret tilfælde af cuSCC (inkl. keratoakantom) hos patienter, som blev behandlet med dabrafenib alene eller i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). I de kliniske fase III-forsøg MEK115306 og MEK116513 med patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom forekom cuSCC hos 10 % (22/211) af de patienter, der fik dabrafenib som monoterapi, og hos 18 % (63/349) af de patienter, der fik vemurafenib som monoterapi. I den integrerede sikkerhedspopulation af patienter med melanom og fremskreden NSCLC forekom cuSCC hos 2 % (19/1076) af de patienter, der fik dabrafenib i kombination med trametinib. Mediantiden til diagnosticering af den første forekomst af cuSCC i MEK115306 var 223 dage (interval 56 til 510 dage) i kombinationsbehandlingsarmen og 60 dage (interval 9 til 653 dage) i dabrafenib-monoterapiarmen. 1 % (6/435) af de patienter, der fik dabrafenib i kombination med trametinib, sammenlignet med 1 % (5/432) af de patienter, der fik placebo, udviklede cuSCC i fase III-studiet BRF115532 (COMBI-AD) med den adjuverende behandling af melanom. Mediantiden til start på første forekomst af cuSCC i kombinationsarmen i studiet med adjuverende behandling var cirka 18 måneder og var 33 måneder i placebo-armen.

Det anbefales, at der foretages en undersøgelse af huden, før der indledes behandling med dabrafenib, og hver måned under hele behandlingsforløbet samt op til seks måneder efter behandling for cuSCC. Kontrol skal fortsættes i 6 måneder efter seponering af dabrafenib eller indtil påbegyndelse af anden anti-neoplastisk behandling.

CuSCC bør behandles med ekscision og behandlingen med dabrafenib eller kombinationsbehandlingen med dabrafenib og trametinib fortsættes uden dosisjustering. Patienterne skal instrueres i omgående at informere deres læge, hvis de udvikler nye hudlæsioner.

Nyt primært melanom

I kliniske studier er der rapporteret nye primære melanomer hos patienter, behandlet med dabrafenib. I kliniske studier med inoperabelt eller metastatisk melanom blev disse tilfælde set inden for de første 5 måneder af behandlingen med dabrafenib som monoterapi. Nye primære melanomer kan fjernes kirurgisk og kræver ikke ændring af behandlingen. Monitorering for hudlæsioner bør foretages som beskrevet i forbindelse med cuSCC.

Ikke-kutane maligniteter

In vitro forsøg har vist paradoks aktivering af mitogen-aktiveret proteinkinase (MAP-kinase) signalering i vildtype BRAF-celler med RAS-mutationer, når de blev eksponeret for BRAF-hæmmere. Eksponering for dabrafenib kan derfor føre til en øget risiko for ikke-kutane maligniteter (se pkt. 4.8) ved tilstedeværelse af RAS-mutationer. Der er set RAS-associerede maligne sygdomme i kliniske studier, både med en anden BRAF-hæmmer (kronisk myelomonocytisk leukæmi og ikke-kutan hoved-hals SCC) samt med dabrafenib monoterapi (pancreas-adenokarcinom, adenokarcinom i galdegangen) og med dabrafenib i kombination med MEK-hæmmeren trametinib (kolorektal cancer, pancreas cancer).

Inden behandlingsstart skal patienterne have gennemført klinisk undersøgelse af hoved- og hals-regionen, som minimum ved en visuel inspektion af den orale slimhinde og palpation af lymfeknuder, og computer tomografi (CT)-scanning af brystkassen/maveregionen bør foretages. Under behandlingen skal patienterne kontrolleres som det findes klinisk relevant, hvilket kan indbefatte klinisk undersøgelse af hoved-hals regionen hver 3. måned og CT-scanning af brystkassen/maven hver 6. måned. Anal-undersøgelse og underlivsundersøgelse anbefales før og ved afslutning af behandlingen, eller når det anses for klinisk indiceret. Blodprøver med komplet hæmatologi og kemi bør foretages når det anses for klinisk indiceret.

Fordele og risici bør overvejes før administration af dabrafenib til patienter med tidligere eller nuværende cancer, associeret med RAS-mutationer. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib.

Efter seponering af dabrafenib bør monitorering af ikke-kutane sekundære/recidiverende maligne sygdomme fortsætte i op til 6 måneder eller indtil start af anden antineoplastisk behandling. Unormale fund bør håndteres som klinisk indiceret.

Blødning

Blødningshændelser, herunder alvorlige blødningshændelser og blødning med dødeligt udfald, er forekommet hos patienter, der tog dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.4).

Synsforstyrrelser

I kliniske studier er der rapporteret oftalmologiske reaktioner, herunder uveitis, iridocyklitis og iritis hos patienter, behandlet med dabrafenib som monoterapi og i kombination med trametinib. Patienterne bør rutinemæssigt monitoreres for øjenproblemer (som fx ændret syn, fotofobi og øjensmerter), mens de er i behandling.

Dosisjustering er ikke nødvendigt, så længe den okulære inflammation kan kontrolleres ved hjælp af effektive lokale behandlinger. Hvis uveitis ikke responderer på lokal okulær behandling, pauseres dabrafenib indtil resolution af den okulære inflammation. Dabrafenib genoptages derefter med en dosis, der er ét niveau lavere. Justering af trametinib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med dabrafenib ved diagnosen uveitis.

RPED og RVO kan opstå ved behandling med dabrafenib i kombination med trametinib. Der henvises til trametinib produktresuméet (se pkt. 4.4). Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib ved diagnosen RVO eller RPED.

Pyreksi

Feber er rapporteret i kliniske studier med dabrafenib som monoterapi og i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Hos 1 % af patienterne i kliniske studier med dabrafenib som monoterapi blev der identificeret alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber, defineret som feber ledsaget af svære kulderystelser, dehydrering, hypotension og/eller akut nyreinsufficiens af prærenal oprindelse hos patienter med normal nyrefunktion ved *baseline* (se pkt. 4.8). Disse alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber indtraf typisk inden for den første måneds behandling med dabrafenib som monoterapi. Patienter, der oplevede alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber, responderede godt på behandlingspause og/eller dosisreduktion og understøttende behandling.

Forekomsten og sværhedsgraden af feber øges ved kombinationsbehandling. I kombinationsbehandlings-armen i MEK115306-studiet med patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom blev feber rapporteret hos 57 % (119/209) af patienterne, heraf grad 3 hos 7 %, sammenlignet med dabrafenib-monoterapiarmen, hvor 33 % (69/211) af patienterne rapporterede feber, heraf grad 3 hos 2 %. I fase II-studiet BRF113928 med patienter med fremskreden NSCLC var forekomsten og sværhedsgraden af feber en smule højere, når dabrafenib blev anvendt i kombination med trametinib (48 %, heraf grad 3 hos 3 %) sammenlignet med dabrafenib-monoterapi (39 %, heraf grad 3 hos 2 %). I fase III-studiet BRF115532 med den adjuverende behandling af melanom, var forekomsten og sværhedsgraden af feber højere i armen med dabrafenib i kombination med trametinib (67 %; 6 % grad 3/4) sammenlignet med placebo-armen (15 %; < 1 % grad 3).

For patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom, der fik dabrafenib i kombination med trametinib, og som udviklede feber, opstod ca. halvdelen af febertilfældene inden for den første behandlingsmåned, og ca. 1/3 af patienterne havde 3 eller flere tilfælde.

Behandlingen (dabrafenib, når det anvendes som monoterapi og både dabrafenib og trametinib, når det anvendes i kombination) bør afbrydes, hvis patientens temperatur er ≥ 38 °C (se pkt. 5.1). Ved tilbagevenden af pyreksi, kan behandlingen også afbrydes ved første symptom på pyreksi. Behandling med antipyretika, som fx ibuprofen eller paracetamol, bør initieres. Anvendelse af orale kortikosteroider bør overvejes i de tilfælde, hvor behandling med antipyretika er utilstrækkelig. Patienterne bør vurderes for tegn og symptomer på infektion. Når feberen er ophørt, kan behandlingen genoptages. Hvis feberen er forbundet med andre svære tegn eller symptomer, bør behandlingen genoptages med en reduceret dosis og efter klinisk behov, når feberen er ophørt (se pkt. 4.2).

Reduktion af LVEF/venstre ventrikel dysfunktion

Det er rapporteret, at trametinib i kombination med dabrafenib har medført reduceret LVEF (se pkt. 4.8). For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.4). Justering af dabrafenib-dosis er ikke nødvendig, når det tages i kombination med trametinib.

Nyresvigt

Nyresvigt er set hos < 1 % af patienterne, behandlet med dabrafenib som monoterapi, og hos ≤ 1 % af patienterne, behandlet med kombinationen dabrafenib og trametinib. De observerede tilfælde var som regel associeret med feber og dehydrering, og disse responderede på behandlingsafbrydelse og generel understøttende behandling. Der er set tilfælde af granulomatøs nefritis (se pkt. 4.8). Patienternes nyrefunktion skal monitoreres rutinemæssigt med måling af serum-kreatinin under behandlingen. Hvis serum-kreatinin stiger, kan det være nødvendigt at pause dabrafenib efter klinisk behov. Dabrafenib er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion (defineret som serum-kreatinin > 1,5 xULN). Der skal derfor udvises forsigtighed hos sådanne patienter (se pkt. 5.2).

Leverpåvirkning

Der er rapporteret leverpåvirkninger i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Det anbefales, at patienter, der behandles med dabrafenib i kombination med trametinib, får monitoreret leverfunktionen hver 4. uge i 6 måneder efter opstart af behandling med trametinib. Monitorering af leverfunktionen kan herefter fortsættes som klinisk indiceret. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib.

Hypertension

Der er rapporteret forhøjelse af blodtrykket i forbindelse med dabrafenib i kombination med trametinib hos patienter med eller uden allerede eksisterende hypertension (se pkt. 4.8). For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib.

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

Tilfælde med pneumonitis eller ILD er rapporteret i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib, pkt. 4.4. Hvis dabrafenib tages i kombination med trametinib, kan behandlingen med dabrafenib fortsættes med samme dosis.

Udslæt

Der er observeret udslæt hos ca. 24 % af patienterne i kliniske forsøg, når dabrafenib anvendes i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). Størstedelen af disse tilfælde var af grad 1 eller 2 og krævede ikke pausering eller dosisreduktion. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib pkt. 4.4.

Rabdomyolyse

Der er set rabdomyolyse hos patienter, der har fået dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib pkt. 4.4.

Pankreatitis

Der er rapporteret pankreatitis hos < 1 % af de patienter, der blev behandlet med dabrafenib som monoterapi og i kombination med trametinib i kliniske forsøg med inoperabelt eller metastatisk melanom, og hos ca. 4 % af de patienter, der blev behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib det i kliniske forsøg med NSCLC. Ét af tilfældene sås på den første dag med dabrafenib-behandling hos en metastatisk melanompatient og opstod igen ved efterfølgende forsøg på genopstart af behandlingen med reduceret dosis. Pankreatitis blev rapporteret hos < 1 % (1/435) af de patienter, der fik dabrafenib i kombination med trametinib i forsøget med den adjuverende behandling af melanom, og hos ingen af patienterne, der fik placebo. Uforklarlige abdominalsmerter skal omgående undersøges og omfatte måling af serumniveauet af amylase og lipase. Patienterne skal monitoreres tæt, når behandlingen med dabrafenib genoptages efter en episode med pankreatitis.

Dyb venetrombose/lungeemboli

Lungeemboli og dyb venetrombose kan opstå, når dabrafenib anvendes som monoterapi eller i kombination med trametinib. Patienterne skal oplyses om straks at søge læge, hvis de udvikler symptomer på lungeemboli eller dyb venetrombose såsom åndenød, brystsmerter eller hævede arme eller ben. Trametinib og dabrafenib skal seponeres permanent ved livstruende lungeemboli.

Svære kutane bivirkninger

Under dabrafenib/trametinib kombinationsbehandling er der blevet rapporteret tilfælde af svære kutane bivirkninger (SCARs), herunder Stevens-Johnsons syndrom og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), der kan være livstruende eller dødelige. Patienter skal rådgives om tegn og symptomer før behandling initieres og monitoreres tæt for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, der tyder på SCARs, skal dabrafenib og trametinib seponeres.

Sarkoidose

Der er rapporteret om tilfælde af sarkoidose hos patienter, der er blevet behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib, med påvirkning af primært hud, lunger, øjne og lymfeknuder. I de fleste tilfælde fortsatte man behandlingen med dabrafenib og trametinib. Hvis en patient diagnosticeres med sarkoidose, bør relevant behandling overvejes. Det er vigtigt ikke at fejlfortolke sarkoidose som sygdomsprogression.

Gastrointestinale lidelser

Colitis og gastrointestinal perforation, inklusive med fatalt udfald, har været rapporteret hos patienter, der tog dabrafenib i kombination med trametinib (se pkt. 4.8). For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.4).

Hæmfagocytisk lymfocytose

Efter markedsføring er hæmfagocytisk lymfocytose (HLH) blevet observeret hos patienter behandlet med dabrafenib i kombination med trametinib. Der bør udvises forsigtighed, når dabrafenib administreres i kombination med trametinib. Hvis hæmfagocytisk lymfocytose bekræftes, bør administration af dabrafenib og trametinib seponeres, og behandling for hæmfagocytisk lymfocytose indledes.

Andre lægemidlers indvirkning på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat for CYP2C8 og CYP3A4. Kraftige induktorer af disse enzymer bør om muligt undgås, da disse midler kan nedsætte effekten af dabrafenib (se pkt. 4.5).

Dabrafenibs virkning på andre lægemidler

Dabrafenib er en induktor af metaboliserende enzymer, som kan føre til nedsat effekt af mange almindeligt brugte lægemidler (se eksempler under pkt. 4.5). En medicingennemgang (drug utilisation review [DUR]) er derfor af afgørende betydning, når behandling med dabrafenib indledes. Samtidig brug af dabrafenib og lægemidler, der er følsomme substrater for visse metaboliserende enzymer eller transportører (se pkt. 4.5), bør generelt undgås, hvis monitorering for effekt og dosisjustering ikke er muligt.

Samtidig administration af dabrafenib og warfarin resulterer i nedsat warfarineksponering. Der bør udvises forsigtighed, og intensiveret INR (international normaliseret ratio)-monitorering anbefales, når dabrafenib bruges samtidigt med warfarin samt ved seponering af dabrafenib (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af dabrafenib og digoxin kan resultere i nedsat eksponering af digoxin. Der bør udvises forsigtighed og det anbefales, at digoxin (et transporter-substrat) monitoreres yderligere, når det administreres sammen med dabrafenib og ved seponering af dabrafenib (se pkt. 4.5).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers effekt på dabrafenib

Dabrafenib er et substrat for de metaboliserende enzymer CYP2C8 og CYP3A4, mens de aktive metabolitter hydroxydabrafenib og desmetyldabrafenib er CYP3A4-substrater. Lægemidler, der er kraftige hæmmere eller induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4, henholdsvis øger eller nedsætter derfor sandsynligvis koncentrationen af dabrafenib. Andre lægemidler bør overvejes ved samtidig administration med dabrafenib, når det er muligt. Udvis forsigtighed ved samtidig administration af kraftige hæmmere (fx ketoconazol, gemfibrozil, nefazodon, clarithromycin, ritonavir, saquinavir, telithromycin, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir) og dabrafenib. Undgå samtidig administration af dabrafenib og kraftige induktorer af CYP2C8 eller CYP3A4 (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikon (*Hypericum perforatum*)).

Administration af ketoconazol (en CYP3A4-hæmmer) 400 mg en gang daglig sammen med dabrafenib 75 mg to gange daglig resulterede i en stigning på 71 % i dabrafenib-AUC og en stigning på 33 % i dabrafenib-C_{max} i forhold til dabrafenib 75 mg to gange daglig administreret alene. Samtidig administration resulterede i stigninger i AUC for hydroxy- og desmetyldabrafenib (stigninger på henholdsvis 82 % og 68 %). Der blev set et fald på 16 % i AUC for carboxy-dabrafenib.

Administration af gemfibrozil (en CYP2C8-hæmmer) 600 mg to gange daglig og dabrafenib 75 mg to gange daglig resulterede i en stigning på 47 % i dabrafenib-AUC, men ændrede ikke dabrafenib- C_{\max} i forhold til administration af dabrafenib 75 mg to gange daglig alene. Gemfibrozil havde ingen klinisk relevant indvirkning på den systemiske eksponering af dabrafenibs metabolitter ($\leq 13\%$).

Administration af rifampicin (en CYP3A4/CYP2C8-induktor) 600 mg én gang daglig sammen med dabrafenib 150 mg to gange daglig resulterede i et fald af C_{\max} (27 %) og AUC (34 %) for dabrafenib ved gentagne doser. Der blev ikke observeret nogen relevant ændring i AUC for hydroxy-dabrafenib. Der var en stigning på 73 % i AUC for carboxy-dabrafenib og et fald på 30 % i AUC for desmethyl-dabrafenib.

Samtidig administration af gentagne doser af dabrafenib 150 mg to gange daglig og det pH-forhøjende stof rabeprazol 40 mg én gang daglig medførte 3 % stigning i AUC og 12 % fald af dabrafenib C_{\max} . Disse ændringer i dabrafenib AUC og C_{\max} anses ikke for at være klinisk relevante. Lægemidler, der ændrer pH i det øverste af mave-tarmkanalen (fx protonpumpehæmmere, H_2 -receptorantagonister, antacida), forventes ikke at reducere biotilgængeligheden af dabrafenib.

Dabrafenibs effekt på andre lægemidler

Dabrafenib er en enzyminduktor og fremmer syntetiseringen af mange lægemiddel-metaboliserende enzymer herunder CYP3A4, CYP2C og CYP2B6 og kan øge syntesen af transportører. Dette resulterer i reducerede plasmaniveauer af lægemidler, der elimineres via metabolisering, såvel som for nogle lægemidler, der elimineres via transport. Faldet i plasmakoncentrationerne kan føre til manglende eller nedsat klinisk effekt af disse lægemidler. Der er også en risiko for en øget dannelse af aktive metabolitter af disse lægemidler. Enzymer, der kan blive induceret, omfatter CYP3A i leveren og tarmen, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGT'er (glukuronidkonjugerende enzymer). Transportproteinet Pgp kan muligvis også blive induceret såvel som andre transportører, fx MRP-2. Induktion af OATP1B1/1B3 og BCRP er ikke sandsynlig, baseret på observationer fra et klinisk studie med rosuvastatin.

In vitro medførte dabrafenib dosisafhængige stigninger i CYP2B6- og CYP3A4-niveauet. I et klinisk interaktionsstudie faldt C_{\max} og AUC-værdien af oralt midazolam (et CYP3A4-substrat) med henholdsvis 47 % og 65 % ved samtidig administration af gentagne doser af dabrafenib.

Administration af dabrafenib 150 mg to gange daglig og warfarin resulterede i et fald i AUC for S- og R-warfarin på henholdsvis 37 % og 33 % sammenlignet med administration af warfarin alene. C_{\max} af S- og R-warfarin steg henholdsvis 18 % og 19 %.

Der forventes interaktioner med mange lægemidler, som elimineres via metabolisering eller aktiv transport. Hvis deres terapeutiske effekt er af stor betydning for patienten, og dosisjusteringer ikke er lette at foretage på basis af monitorering af effekt eller plasmakoncentrationer, skal disse lægemidler undgås eller anvendes med forsigtighed. Risikoen for leverskade efter administration af paracetamol formodes at være højere hos patienter, der samtidigt behandles med enzyminduktorer.

Antallet af lægemidler, hvis effekt påvirkes, forventes at være højt, selvom graden af interaktion vil variere. Grupper af lægemidler, hvis effekt kan påvirkes, omfatter, men er ikke begrænset til:

- Analgetika (fx fentanyl, methadon)
- Antibiotika (fx clarithromycin, doxycyclin)
- Lægemidler mod cancer (fx cabazitaxel)
- Antikoagulantia (fx acenocoumarol, warfarin, se pkt. 4.4)
- Antiepileptika (fx carbamazepin, phenytoin, primidon, valproat)
- Antipsykotika (fx haloperidol)
- Calciumantagonister (fx diltiazem, felodipin, nicardipin, nifedipin, verapamil)
- Hjerteglycosider (fx digoxin, se pkt. 4.4)
- Kortikosteroider (fx dexamethason, methylprednisolon)
- Antivirale midler mod hiv (fx amprenavir, atazanavir, darunavir, delvirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Hormonale kontrceptiva (se pkt. 4.6)
- Hypnotika (fx diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunsupprimerende midler (fx ciclosporin, tacrolimus, sirolimus)
- Statiner metaboliseret via CYP3A4 (fx atorvastatin, simvastatin)

Induktionen synes at starte efter 3 dages gentagen dosering med dabrafenib. Efter seponering af dabrafenib aftager induktionen gradvist, og koncentrationerne af følsomt CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 samt UDP-glukuronosyltransferase (UGT) og transportørsubstrater (fx Pgp eller MRP-2) kan stige. Patienterne bør derfor monitoreres for toksicitet, og det kan være nødvendigt at justere dosis af disse midler.

In vitro er dabrafenib en mekanismebaseret hæmmer af CYP3A4. Derfor kan der muligvis observeres forbigående hæmning af CYP3A4 i de første få dage af behandlingen.

Dabrafenibs indvirkning på stoftransportsystemer

Dabrafenib hæmmer *in vitro* de humane organiske anion-transport-polypeptider (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 og BCRP. Ved samtidig administration af en enkelt dosis rosuvastatin (OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-substrat) og gentagen dosis af dabrafenib 150 mg to gange daglig hos 16 patienter, steg C_{max} af rosuvastatin 2,6 gange, hvorimod AUC kun blev ændret minimalt (7 % stigning). Den øgede C_{max} af rosuvastatin har sandsynligvis ikke klinisk relevans.

Kombination med trametinib

Samtidig administration af gentagne doser trametinib 2 mg en gang daglig og dabrafenib 150 mg 2 gange dagligt medførte ikke klinisk relevante ændringer i C_{max} og AUC for trametinib eller dabrafenib, med stigninger på henholdsvis 16 % og 23 % i dabrafenib- C_{max} og -AUC. Ved en populationsfarmakokinetisk analyse blev der estimeret et lille fald i trametinibs biotilgængelighed, svarende til et fald i AUC på 12 %, når trametinib administreres i kombination med dabrafenib, en CYP3A4-inducer.

Når dabrafenib anvendes i kombination med trametinib, henvises til vejledningen for lægemidlers interaktioner, som findes i pkt. 4.4 og 4.5 i produktresuméet for dabrafenib og trametinib.

Indvirkning af føde på dabrafenib

Patienterne skal tage dabrafenib, som monoterapi eller i kombination med trametinib, mindst en time før eller mindst 2 timer efter et måltid på grund af mads indvirkning på absorptionen af dabrafenib (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen og i 2 uger efter behandlingsophør af dabrafenib og 16 uger efter den sidste dosis trametinib, når det gives i kombination med dabrafenib. Dabrafenib kan nedsætte effekten af orale eller systemiske hormonale kontraceptiva, og der skal anvendes en anden sikker kontraceptionsmetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af dabrafenib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet og toksiske påvirkninger af den embryoføtale udvikling, herunder teratogene effekter (se pkt. 5.3). Dabrafenib bør ikke administreres til gravide kvinder, medmindre den potentielle fordel for moderen vejer tungere end den mulige risiko for fosteret. Hvis patienten bliver gravid under behandlingen med dabrafenib, bør patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret. Der henvises til produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.6), når det tages i kombination med trametinib.

Amning

Det er ukendt, om dabrafenib udskilles i human mælk. Da mange lægemidler udskilles i human mælk, kan en påvirkning af det ammede barn ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med dabrafenib skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om mennesker for dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib. Dabrafenib kan forringe fertiliteten hos mænd og kvinder, da der er set uønskede effekter på han- og hundyrers reproduktionsorganer (se pkt. 5.3). Mandlige patienter, der tager dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib, bør informeres om den potentielle risiko for forringet sædudvikling, som kan være irreversibel. Se produktresuméet for trametinib (se pkt. 4.6), når det anvendes i kombination med trametinib.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dabrafenib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og dabrafenibs bivirkningsprofil i vurderingen af patientens evne til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft, motoriske eller kognitive færdigheder. Patienterne bør gøres opmærksom på, at de mulige bivirkninger med træthed og øjenproblemer kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af dabrafenib-monoterapi er baseret på den integrerede sikkerhedspopulation fra fem kliniske forsøg, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 og BRF112680, som omfattede 578 patienter med BRAF V600-muteret, inoperabelt eller metastatisk melanom, der fik dabrafenib 150 mg to gange dagligt. De hyppigste bivirkninger (forekomst $\geq 15\%$) rapporteret ved dabrafenib var hyperkeratose, hovedpine, pyreksi, artralgi, træthed, kvalme, papillom, alopeci, udslæt og opkastning.

Sikkerheden af dabrafenib i kombination med trametinib er blevet evalueret i den integrerede sikkerhedspopulation på 1076 patienter med BRAF V600-muteret, inoperabelt eller metastatisk melanom, stadie III BRAF V600-muteret melanom efter komplet resektion (adjuverende behandling) og fremskreden NSCLC, der blev behandlet med dabrafenib 150 mg to gange dagligt og 2 mg trametinib en gang dagligt. 559 af disse patienter blev behandlet med kombinationen for BRAF V600-muteret melanom i to kliniske randomiserede fase III-forsøg, MEK115306 (COMBI-d) og MEK116513 (COMBI-v), 435 blev behandlet med kombinationen i den adjuverende behandling af stadie III BRAF V600-muteret melanom efter komplet resektion i et randomiseret fase III-studie BRF115532 (COMBI-AD) og 82 blev behandlet med kombinationen for BRAF V600-muteret NSCLC i et ikke-randomiseret fase II-studie med flere kohorter BRF113928 (se pkt. 5.1).

De hyppigste bivirkninger (incidens $\geq 20\%$) ved dabrafenib i kombination med trametinib var pyreksi, træthed, kvalme, kulderystelser, hovedpine, diarré, opkastning, artralgi og udslæt.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger forbundet med dabrafenib fra kliniske studier og overvågning efter markedsføring er opstillet i tabelform nedenfor for dabrafenib-monoterapi (tabel 3) og dabrafenib i kombination med trametinib (tabel 4). Bivirkningerne nedenfor er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse ordnet efter hyppighed baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er, med den alvorligste bivirkning anført først.

Tabel 3 Bivirkninger med dabrafenib monoterapi

Systemorganklasse	Hyppighed (alle grader)	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Meget almindelig	Papillom
	Almindelig	Kutant planocellulært karcinom
		Seborroisk keratose
		Akrokordon (<i>skin tags</i>)
Ikke almindelig	Basal celle karcinom	
Immunsystemet	Ikke almindelig	Nyt primært melanom
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Overfølsomhed
	Almindelig	Nedsat appetit
		Hypofosfatæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Hyperglykæmi
Øjne	Meget almindelig	Hovedpine
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Uveitis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Hoste
		Kvalme
		Opkastning
	Diarré	
Almindelig	Obstipation	
Ikke almindelig	Pancreatitis	
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hyperkeratose
		Alopeci
		Udslæt
		Palmoplantar erytrodysæstesi-syndrom
	Almindelig	Tør hud
		Pruritus
		Aktinisk keratose
		Hudlæsion
		Erytem
	Ikke almindelig	Lysfølsomhed
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Panniculitis
		Artralgi
		Myalgi
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Ekstremitetssmerter
		Nyresvigt, akut nyresvigt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Nefritis
		Pyreksi
		Træthed
		Kulderystelser
	Almindelig	Asteni
		Influenzalignende symptomer

Tabel 4 Bivirkninger med dabrafenib i kombination med trametinib

Systemorganklasse	Hypighed (alle grader)	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Forkølelse
	Almindelig	Urinvejsinfektion
		Cellulitis
		Folliculitis
		Paronykie
Benigne, maligne og uspecifiserede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Pustuløst udslæt
		Kutant planocellulært karcinom ^a
		Papillom ^b
	Ikke almindelig	Seborøisk keratose
		Nyt primært melanom ^c
Blod og lymfesystem	Almindelig	Akrokordon (<i>skin tags</i>)
		Neutropeni
		Anæmi
		Trombocytopeni
Immunsystemet	Ikke almindelig	Leukopeni
		Overfølsomhed ^d
	Sjælden	Sarkoidose
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hæmfagocytisk lymfocytose
	Almindelig	Nedsat appetit
		Dehydrering
		Hyponatriæmi
		Hypofosfatæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Hyperglykæmi
		Hovedpine
Øjne	Almindelig	Svimmelhed
		Sløret syn
		Nedsat syn
	Ikke almindelig	Uveitis
		Korioretinopati
		Nethindeløsning
Hjerte	Ikke kendt	Periorbitalt ødem
		Reduceret ejektionsfraktion
		Bradykardi
Vaskulære problemer	Meget almindelig	Myokarditis
		Hypertension
	Almindelig	Blødning ^e
		Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Lymfødem
		Hoste
		Dyspnø
		Pneumonitis

Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Abdominalsmerter ^f
		Obstipation
		Diarré
		Kvalme
		Opkastning
	Almindelig	Mundtørhed
		Stomatitis
	Ikke almindelig	Pankreatit
Colitis		
Sjælden	Gastrointestinal perforation	
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Tør hud
		Pruritus
		Udslæt
		Erytem ^g
	Almindelig	Akneiform dermatitis
		Aktinisk keratose
		Nattesved
		Hyperkeratose
		Alopeci
		Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom
		Hudlæsion
		Hyperhidrose
		Panniculitis
	Hudfissurer	
	Ikke kendt	Lysfølsomhed
		Stevens-Johnsons syndrom
		Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer
Generaliseret eksfoliativ dermatitis		
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi
		Myalgi
		Ekstremitetssmerter
		Muskelspasmer ^h
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt
		Nefritis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed
		Kulderystelser
		Asteni
		Perifert ødem
		Pyreksi
		Influenzalignende symptomer
	Almindelig	Slimhindeinflammation
		Ansigtødem

Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase
		Forhøjet aspartataminotransferase
	Almindelig	Forhøjet basisk fosfatase i blodet
		Forhøjet gamma-glutamyltransferase
		Forhøjet kreatinkinase i blodet

^a Kutant pladecellecarcinom (cuSCC): pladecellekarcinom, pladecellekarcinom på huden, pladecellekarcinom *in situ* (Bowens sygdom) og keratoakantom

^b Papillom, hudpapillom

^c Malignt melanom, metastatisk malignt melanom og melanom med overfladisk spredning stadie III

^d Inkluderer overfølsomhed over for lægemidlerne

^e Blødning fra forskellige steder, herunder interkraniel blødning og blødning med dødelig udgang

^f Øvre og nedre abdominalsmerter

^g Erytem, generaliseret erytem

^h Muskelspasmer, muskuloskeletal stivhed

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kutant planocellulært karcinom

I MEK115306-studiet med dabrafenib-monoterapi forekom kutane planocellulære karcinomer (herunder dem, der er klassificeret som keratoakantom eller blandet keratoakantom-undertype) hos 10 % af patienterne, og ca. 70 % af tilfældene forekom inden for de første 12 behandlingsuger med en mediantid til indtræden på 8 uger. I den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib i kombination med trametinib udviklede 2 % af patienterne cuSCC, og hændelserne forekom senere end med dabrafenib-monoterapi med en mediantid til indtræden på 18-31 uger. Alle patienter, der fik dabrafenib-monoterapi eller kombinationsterapi med trametinib, som udviklede cuSCC, fortsatte behandlingen uden dosisjustering.

Nyt primært melanom

Der er rapporteret nye primære melanomer i kliniske studier med dabrafenib som monoterapi og i kombination med trametinib i melanomstudier. Tilfældene blev håndteret med eksision og krævede ikke ændring af behandlingen (se pkt. 4.4). Der blev ikke rapporteret nye primære melanomer i fase II-NSCLC-studiet (BRF113928).

Ikke-kutan malignitet

Aktivering af MAP-kinase-signalering i BRAF-vildtype celler, der eksponeres for BRAF-hæmmere, kan medføre øget risiko for ikke-kutane maligne sygdomme, herunder maligne sygdomme med RAS-mutationer (se pkt. 4.4). Ikke-kutane maligniteter blev rapporteret hos 1 % (6/586) af patienterne i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib-monoterapi og hos < 1 % (8/1076) af patienterne i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib i kombination med trametinib. Der er set tilfælde af RAS-drevne maligne sygdomme ved brug af dabrafenib som monoterapi og i kombination med trametinib. Patienterne bør kontrolleres efter klinisk behov.

Blødning

Der er forekommet blødningshændelser, herunder alvorlige blødningshændelser og blødning med dødeligt udfald, hos patienter, der har taget dabrafenib i kombination med trametinib. For yderligere oplysninger henvises til produktresumeeet for trametinib.

Reduktion af LVEF/venstre ventrikel dysfunktion

Nedsat LVEF er rapporteret hos 6 % (65/1076) af patienterne i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib i kombination med trametinib. De fleste tilfælde var asymptomatiske og reversible. Patienter med LVEF lavere end den laveste grad af normalniveauet blev ikke inkluderet i kliniske studier med dabrafenib. Dabrafenib i kombination med trametinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tilstande, der kan nedsætte funktionen af venstre ventrikel. Se produktresumeeet for trametinib.

Pyreksi

Der er rapporteret pyreksi i kliniske studier med dabrafenib som monoterapi og i kombination med trametinib; forekomsten og graden af pyreksi øges ved kombinationsbehandling (se pkt. 4.4). For patienter, som fik dabrafenib i kombination med trametinib, og som udviklede feber, opstod ca. halvdelen af febertilfældene inden for den første behandlingsmåned, og ca. 1/3 af patienterne havde 3 eller flere tilfælde. Hos 1 % af patienterne, der fik dabrafenib som monoterapi i den integrerede sikkerhedspopulation, blev der identificeret alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber som feber ledsaget af svære kulderystelser, dehydrering, hypotension og/eller akut nyreinsufficiens af prærenal oprindelse hos patienter med normal nyrefunktion ved *baseline*. Disse alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber indtraf typisk inden for den første måneds behandling. Patienter, der oplevede alvorlige tilfælde af ikke-infektøs feber, responderede godt på pausering af behandlingen og/eller dosisreduktion og understøttende behandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Leverpåvirkning

Der er rapporteret leverpåvirkninger i kliniske studier med dabrafenib i kombination med trametinib. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméet for trametinib.

Hypertension

Der er set blodtryksstigning i forbindelse med behandling med dabrafenib i kombination med trametinib, hos patienter med eller uden allerede eksisterende hypertension. Blodtrykket skal måles ved *baseline* og kontrolleres løbende under behandlingen. Ved hypertension igangsættes relevant standardbehandling.

Artralgi

Artralgi blev rapporteret med frekvensen ”meget almindelig” i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib som monoterapi (25 %) og dabrafenib i kombination med trametinib (25 %) og var hovedsageligt af sværhedsgrad 1 og 2. Grad 3 artralgi var ikke-almindelig (< 1 %), og der var ingen grad 4 artralgi.

Hypofosfatæmi

Hypofosfatæmi er almindeligt forekommende i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib som monoterapi (7 %) og med dabrafenib i kombination med trametinib (4 %). Det skal bemærkes, at ca. halvdelen af disse tilfælde med dabrafenib som monoterapi (4 %) og 1 % med dabrafenib i kombination med trametinib var af grad 3.

Pancreatitis

Der er rapporteret pancreatitis hos patienter, som blev behandlet med dabrafenib som monoterapi og i kombination med trametinib. Uforklarlige abdominalsmerter skal omgående undersøges og omfatte måling af serumniveauet af amylase og lipase. Patienterne skal monitoreres tæt, når behandlingen med dabrafenib genoptages efter en episode med pancreatitis (se pkt. 4.4).

Nyresvigt

Nyresvigt som følge af feber-associeret pre-renal azotæmi eller granulomatøs nefritis var ikke almindeligt forekommende, men dabrafenib er ikke undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens (defineret som kreatinin > 1,5 x ULN). Der skal udvises forsigtighed under sådanne omstændigheder (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Af det samlede antal patienter i den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib-monoterapi (n = 578) var 22 % ≥ 65 år og 6 % ≥ 75 år. Sammenlignet med yngre patienter (< 65 år) havde flere patienter ≥ 65 år bivirkninger, der førte til reduktioner i dosen af forsøgsmedicinen (22 % i forhold til 12 %) eller pausering af behandlingen (39 % i forhold til 27 %). Derudover oplevede ældre patienter flere alvorlige bivirkninger sammenlignet med yngre patienter (41 % i forhold til 22 %). Der blev ikke observeret nogen overordnet forskel i effekt mellem de ældre patienter og de yngre patienter.

I den integrerede sikkerhedspopulation med dabrafenib i kombination med trametinib (n = 1076) var 265 patienter (25 %) \geq 65 år og 62 patienter (6 %) \geq 75 år. Andelen af patienter, der oplevede bivirkninger, var den samme i gruppen < 65 år og i gruppen \geq 65 år i alle kliniske forsøg. Patienter \geq 65 år oplevede i højere grad alvorlige bivirkninger og bivirkninger, der førte til permanent seponering af lægemidlet, dosisreduktion eller midlertidig behandlingsafbrydelse, end patienter < 65 år.

Dabrafenib i kombination med trametinib hos patienter med hjernemetastaser

Sikkerheden og effekten af kombinationen dabrafenib og trametinib er blevet evalueret i et åbent, multikohorte fase II-studie hos patienter med BRAF V600-mutationspositivt melanom med hjernemetastaser. Den observerede sikkerhedsprofil hos disse patienter er tilsyneladende konsistent med den integrerede sikkerhedsprofil for kombinationen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med dabrafenib. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, B-Raf serin-threonin-kinase (BRAF)-hæmmer, ATC-kode: L01EC02

Virkningsmekanisme

Dabrafenib er en hæmmer af RAF-kinaser. Onkogene mutationer i BRAF fører til konstitutiv aktivering af RAS/RAF/MEK/ERK-*pathway*. BRAF-mutationer er blevet identificeret med en høj hyppighed ved specifikke cancerformer, herunder i ca. 50 % af alle tilfælde af melanom. De mest almindeligt observerede BRAF-mutationer er V600E, som udgør ca. 90 % af de BRAF-mutationer, der ses ved melanom.

Prækliniske data genereret i biokemiske analyser viste, at dabrafenib hæmmer BRAF-kinaser med aktiverende codon 600-mutationer (tabel 5).

Tabel 5 Dabrafenibs kinasehæmmende aktivitet mod RAF-kinaser

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

Dabrafenib hæmmer den *downstream* farmakodynamiske biomarkør (fosforyleret ERK) i BRAF V600-muterede melanomcellerlinjer *in vitro* og i dyremodeller.

Hos patienter med BRAF V600-mutationspositivt melanom resulterede administration af dabrafenib i hæmning af fosforyleret tumor-ERK i forhold til *baseline*.

Kombination med trametinib

Trametinib er en reversibel, højsektiv, allosterisk hæmmer af aktivering og kinaseaktivitet af mitogenaktiveret ekstracellulært signal-reguleret kinase 1 (MEK1) og MEK2. MEK-proteiner er komponenter i den ekstracellulært regulerede kinase (ERK)-signalvej. Trametinib og dabrafenib hæmmer således to kinaser i denne signalvej, MEK og RAF, og derfor medfører kombinationen samtidig hæmning af signalvejen. Kombinationen af dabrafenib og trametinib har vist anti-tumoraktivitet i BRAF V600-mutationspositive melanomceller *in vitro* og forsinket resistensudvikling i xenografts med BRAF V600-mutationspositive melanomer *in vivo*.

Bestemmelse af BRAF-mutationsstatus

Før behandling med dabrafenib eller kombinationen med trametinib startes, skal patienterne have konstateret en BRAF V600-mutation i tumor ved hjælp af en valideret test. I de kliniske fase II- og fase III-studier var der i screeningen for egnethed påkrævet en central test for BRAF V600-mutation ved brug af en BRAF-mutationsanalyse udført på den nyeste tilgængelige tumorprøve. Væv fra den primære tumor eller tumorvæv fra en metastase blev testet med en analyse, som kun var til forskningsbrug (IUO; *investigational use only*). IUO-analysen er en allel-specifik polymerasekædereaktion (PCR)-analyse udført på DNA ekstraheret fra formalinfikseret, paraffinindstøbt (FFPE) tumorvæv. Analysen var specifikt designet til at kunne skelne mellem V600E- og V600K-mutationerne. Kun patienter med tumorer med BRAF V600E- eller V600K-mutationer var egnede til forsøgsdeltagelse.

Dernæst blev alle prøver fra patienterne testet igen ved brug af den validerede bioMerieux (bMx) THxID BRAF-analyse, der er CE-mærket. bMx THxID BRAF-analysen er en allel-specifik PCR-analyse udført på DNA ekstraheret fra FFPE tumorvæv. Analysen var designet til at identificere BRAF V600E- og V600K-mutationerne med høj følsomhed (ned til 5 % V600E- og V600K-sekvens i en baggrund af vildtype sekvens ved brug af DNA ekstraheret fra FFPE væv). Ikke-kliniske og kliniske forsøg med retrospektive bidirektionelle Sanger-sekvensanalyser har vist, at testen også identificerer den ikke så almindelige BRAF V600D-mutation og V600E/K601E-mutation med lavere følsomhed. Af prøverne fra de ikke-kliniske og kliniske forsøg (n = 876), der var mutationspositive i henhold til THxID BRAF-analysen og efterfølgende blev sekventeret ved brug af referencemetoden, var specificiteten af analysen 94 %.

Klinisk virkning og sikkerhed

Inoperabelt eller metastatisk melanom

- Dabrafenib i kombination med trametinib

Behandlingsnaive patienter

Effekten og sikkerheden af den anbefalede dosis af trametinib (2 mg en gang daglig) i kombination med dabrafenib (150 mg to gange dagligt) til behandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med en BRAF V600-mutation blev undersøgt i to fase III-forsøg og et understøttende fase I/II-studie.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 var et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie, hvor kombinationen dabrafenib og trametinib blev sammenlignet med dabrafenib og placebo som førstelinjebehandling hos forsøgsdeltagere med inoperabelt (stadie IIIc) eller metastatisk (stadie IV) BRAF V600E-/K-mutationspositivt kutant melanom. Studiets primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), og det sekundære endepunkt var samlet overlevelse (OS). Forsøgsdeltagerne blev stratificeret efter laktatdehydrogenase (LDH)-niveau (> den øvre normalgrænse (ULN) *versus* ≤ ULN) og BRAF-mutation (V600E *versus* V600K).

I alt blev 423 forsøgsdeltagere randomiseret i forholdet 1:1 enten til kombinationen (N = 211) eller dabrafenib (N = 212). De fleste forsøgsdeltagere var kaukasere (> 99 %) og mænd (53 %). Medianalderen var 56 år (28 % var ≥ 65 år). Størstedelen af forsøgsdeltagerne havde sygdom i stadie IVM1c (67 %). De fleste forsøgsdeltagere havde LDH ≤ULN (65 %), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 (72 %) og visceral sygdom (73 %) ved *baseline*. Størstedelen af forsøgsdeltagerne havde BRAF V600E-mutation (85 %). Forsøgsdeltagere med hjernemetastaser blev ikke inkluderet i studiet.

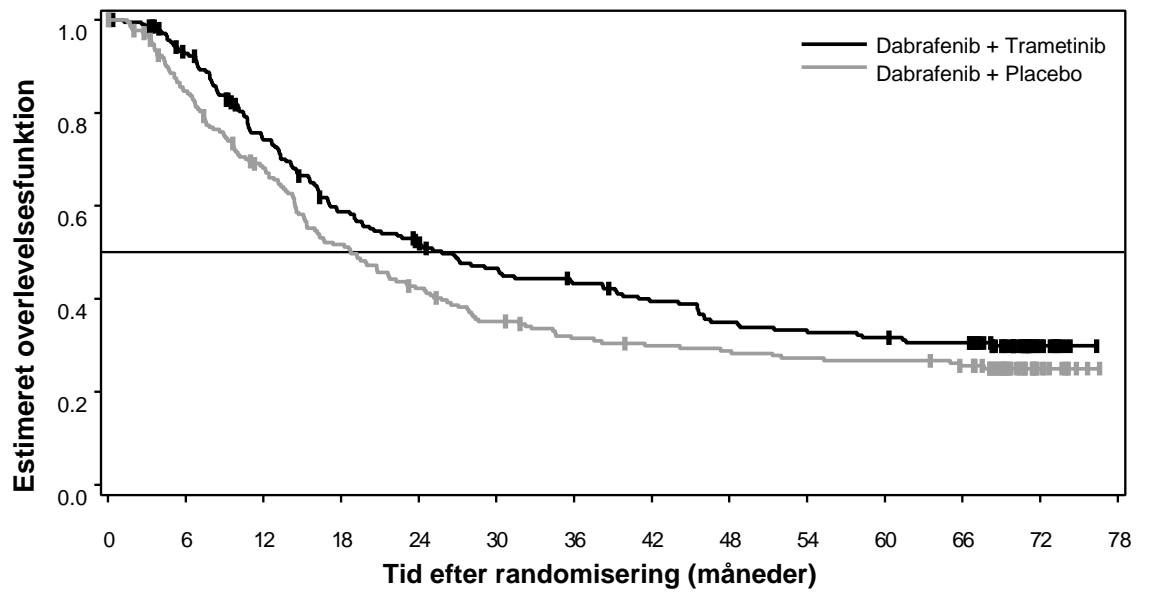
Median samlet overlevelse (OS) og estimerede 1-års, 2-års, 3-års, 4-års og 5-års overlevelshyppigheder er angivet i tabel 6. Fra en analyse af OS ved 5 år var median OS i kombinationsarmen ca. 7 måneder længere end for dabrafenib monoterapi (25,8 måneder vs. 18,7 måneder) med 5-års overlevelsesrater på 32% for kombinationen, versus 27% for dabrafenib monoterapi (tabel 6, figur 1). Kaplan-Meier OS kurven, ser ud til at stabiliseres fra 3 til 5 år (se figur 1). 5 års samlet overlevelsesrate var 40% (95% CI: 31,2; 48,4) i kombinationsarmen versus 33% (95% CI: 25,0; 41,0) i dabrafenib monoterapiarmen, for patienter der havde normal laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*, og 16% (95% CI: 8,4; 26,0) i kombinationsarmen versus 14% (95% CI: 6,8; 23,1) i dabrafenib monoterapiarmen, for patienter med forhøjet laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*.

Tabel 6 Resultater for samlet overlevelse fra studie MEK115306 (COMBI-d)

	OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 12-jan-2015)		5-års OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 10-dec-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib+ Placebo (n = 212)
Antal patienter				
Dødsfald (hændelse), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Estimat af OS (måneder)				
Median (95% CI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Hazard ratio (95% CI)		0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)
p-værdi		0,011		NA
Estimater for samlet overlevelse, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)		Dabrafenib + Placebo (n = 212)	
Ved 1 år	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Ved 2 år	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Ved 3 år	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Ved 4 år	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Ved 5 år	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NR = Ikke nået, NA = Ikke relevant

Figur 1 Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse i studiet MEK115306 (ITT-population)



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

Forbedringer i det primære endepunkt PFS blev opretholdt i en tidsramme på 5 år i kombinationsarmen, sammenlignet med dabrafenib monoterapi. Forbedringer blev også set i samlet responsrate (ORR) og der blev observeret en længere responsvarighed (DoR) i kombinationsarmen, sammenlignet med dabrafenib monoterapi (tabel 7).

Tabel 7 Effektræsultater for studiet MEK115306 (COMBI-d)

Endepunkt	Primær analyse (skæringsdato for dataindsamling: 26-aug- 2013)		Opdateret analyse (skæringsdato for dataindsamling: 12-jan- 2015)		5-års analyse (skæringsdato for dataindsamling: 10-dec-2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
PFS^a						
Progressiv sygdom eller død, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Median-PFS (måneder) (95 % CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard ratio (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-værdi	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95 % CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
ORR-difference (95 % CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P-værdi	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Median DoR^c (måneder) (95% CI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

a – Progressionsfri overlevelse (iht. investigators vurdering)

b – Samlet responsrate = samlet respons + partiel respons

c – Responsvarighed

d – På rapporteringstidspunktet var størstedelen (≥ 59 %) af de af investigator-vurderede responser stadig igangværende

e – ORR-difference beregnet ud fra ORR-resultatet ikke afrundet

f – Opdateret analyse var ikke planlagt forud, og der blev ikke foretaget en justering af p-værdien ved gentagen afprøvning

NR = Ikke nået

NA = Ikke relevant

MEK116513 (COMBI-v):

Studiet MEK116513 var et 2-armet, randomiseret, åbent fase III-studie, der sammenlignede kombinationsbehandling med dabrafenib og trametinib med vemurafenib-monoterapi ved BRAF V600-mutationspositivt inoperabelt eller metastatisk melanom. Studiets primære endepunkt var OS, og et vigtigt sekundært var PFS. Forsøgsdeltagerne blev stratificeret efter laktatdehydrogenase (LDH)-niveau ($>$ den øvre normalgrænse (ULN) *versus* \leq ULN) og BRAF-mutation (V600E *versus* V600K).

I alt blev 704 forsøgsdeltagere randomiseret 1:1 til enten kombination eller vemurafenib. De fleste forsøgsdeltagere var kaukasere ($>$ 96 %) og mænd (55 %). Medianalderen var 55 år (24 % \geq 65 år). Størstedelen af forsøgsdeltagerne havde sygdom i stadie IV M1c (i alt 61 %). De fleste forsøgsdeltagere havde LDH \leq ULN (67 %), ECOG-performance status 0 (70 %) og visceral sygdom (78 %) ved *baseline*. I alt 54 % af forsøgsdeltagerne havde $<$ 3 sygdomssteder ved *baseline*. Størstedelen af forsøgsdeltagerne havde BRAF V600E-mutationspositivt melanom (89 %). Forsøgsdeltagere med hjernemetastaser blev ikke inkluderet i studiet.

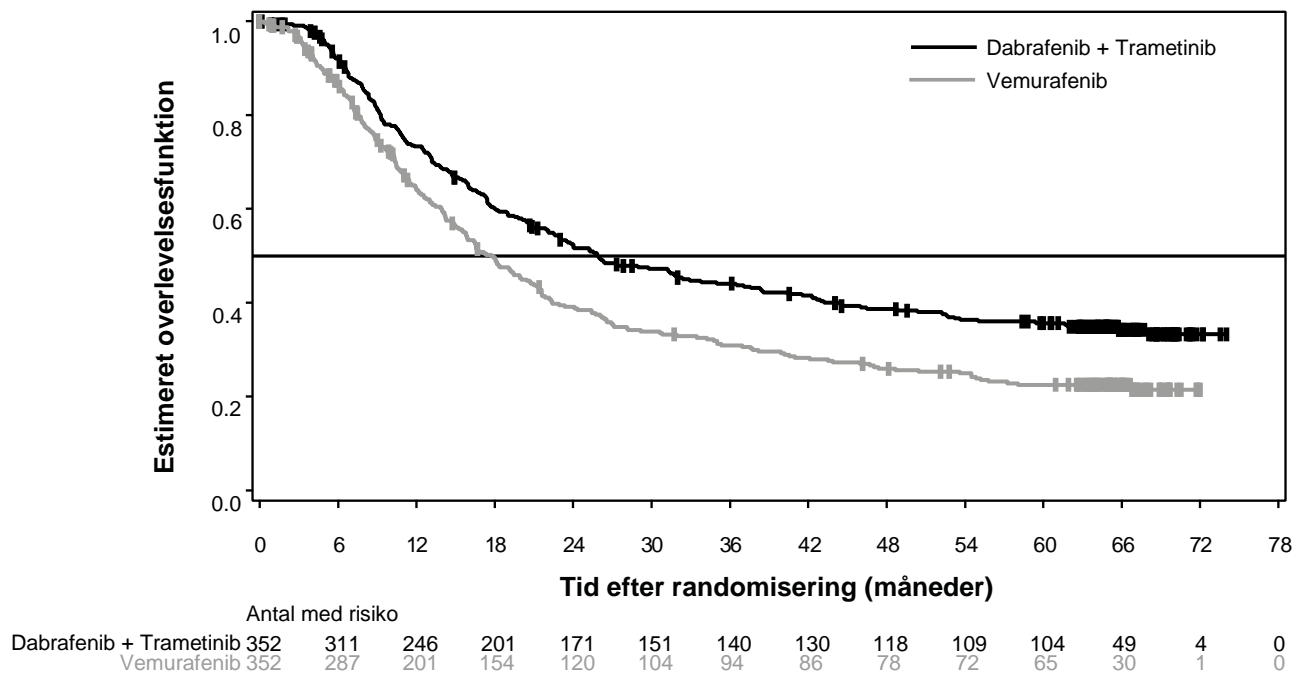
Median OS og estimerede 1-års, 2-års, 3-års, 4-års og 5-års overlevelshyppigheder er angivet i tabel 8. Fra en analyse af OS ved 5 år var median OS i kombinationsarmen ca. 8 måneder længere end for vemurafenib monoterapi (26,0 måneder vs. 17,8 måneder) med 5-års overlevelsesrater på 36% for kombinationen, *versus* 23% for vemurafenib monoterapi (tabel 8, figur 2). Kaplan-Meier OS kurven, ser ud til at stabiliseres fra 3 til 5 år (se figur 2). 5 års samlet overlevelsesrate var 46% (95% CI: 38,8; 52,0) i kombinationsarmen *versus* 28% (95% CI: 22,5; 34,6) i vemurafenib monoterapiarmen, for patienter der havde normal laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*, og 16% (95% CI: 9,3; 23,3) i kombinationsarmen *versus* 10% (95% CI: 5,1; 17,4) i vemurafenib monoterapiarmen, for patienter med forhøjet laktatdehydrogenaseniveau ved *baseline*.

Tabel 8 Resultater for samlet overlevelse fra studie MEK116513 (COMBI-v)

	OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 13-mar-2015)		5-års OS analyse (skæringsdato for dataindsamling: 8-okt-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
Antal patienter				
Dødsfald (hændelse), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Estimat af OS (måneder)				
Median (95% CI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Hazard ratio (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-værdi	$<$ 0.001		NA	
Estimer for samlet overlevelse, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)	
Ved 1 år	72 (67; 77)		68 (59; 70)	
Ved 2 år	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Ved 3 år	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Ved 4 år	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Ved 5 år	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Ikke nået, NA = Ikke relevant

Figur 2 Kaplan-Meier-kurver over samlet overlevelse i studiet MEK116513



Forbedringer i det sekundære endepunkt PFS blev opretholdt i en tidsramme på 5 år i kombinationsarmen, sammenlignet med vemurafenib monoterapi. Forbedringer blev også set i ORR og der blev observeret en længere DoR i kombinationsarmen, sammenlignet med vemurafenib monoterapi (tabel 9).

Tabel 9 Effekresultater for studiet MEK116513 (COMBI-v)

Endepunkt	Primær analyse (skæringsdato for dataindsamling: 17-apr-2014)		5-års analyse (skæringsdato for dataindsamling: 8-okt-2018)	
	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS^a				
Progressiv sygdom eller død, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Median PFS (måneder) (95 % CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Hazard ratio (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-værdi	<0,001		NA	
ORR^b % (95 % CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR-difference (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-værdi	0,0005		NA	
DoR^c (måneder)				
Median (95 % CI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

a – Progressionsfri overlevelse (iht. investigators vurdering)

b – Samlet responsrate = samlet respons + partiel respons

c – Responsvarighed

d – På rapporteringstidspunktet var størstedelen af responserne (investigatorvurderede) stadig bestående (59 % af dabrafenib+trametinib og 42% af vemurafenib)

NR = Ikke nået

NA = Ikke relevant

Tidligere behandling med BRAF-hæmmer

Der foreligger begrænsede data om patienter, som tager kombinationen af dabrafenib og trametinib, og som havde progredieret på en tidligere behandling med BRAF-hæmmer.

Del B af studiet BRF113220 omfattede en kohorte på 26 patienter, der var progredieret på en BRAF-hæmmer. Kombinationen med 2 mg trametinib en gang daglig og 150 mg dabrafenib to gange dagligt viste begrænset klinisk aktivitet hos patienter, der var progredieret på en BRAF-hæmmer. Den investigatorvurderede bekræftede responsrate var 15 % (95 % CI: 4,4; 34,9), og den mediane PFS var 3,6 måneder (95 % CI: 1,9; 5,2). Der blev set lignende resultater hos de 45 patienter, som skiftede over fra monoterapi med dabrafenib til kombinationen med trametinib 2 mg en gang daglig og dabrafenib 150 mg to gange dagligt i del C af dette studie. Hos disse patienter blev der observeret en bekræftet responsrate på 13 % (95 % CI: 5,0; 27,0) med en median PFS på 3,6 måneder (95 % CI: 2; 4).

Patienter med hjernemetastaser

Effekten og sikkerheden af dabrafenib i kombination med trametinib hos patienter med BRAF mutationspositivt melanom med hjernemetastaser blev undersøgt i et ikke-randomiseret, åbent, multicenter fase II-studie (COMBI-MB-studiet). Der blev i alt inkluderet 125 patienter, fordelt på fire kohorter:

- Kohorte A: patienter med BRAF V600E-muteret melanom med asymptomatiske hjernemetastaser uden tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0 eller 1.
- Kohorte B: patienter med BRAF V600E-muteret melanom med asymptomatiske hjernemetastaser med tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0 eller 1.
- Kohorte C: patienter med BRAF V600D/K/R-muteret melanom med asymptomatiske hjernemetastaser med eller uden tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0 eller 1.
- Kohorte D: patienter med BRAF V600D/E/K/R-muteret melanom med symptomatiske hjernemetastaser med eller uden tidligere lokal behandling rettet mod hjernen og ECOG performance status på 0, 1 eller 2.

Det primære endepunkt i studiet var intrakranielt respons i kohorte A, defineret som procentdelen af patienter med et bekræftet intrakranielt respons, vurderet af investigator ud fra modificeret *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) version 1.1. De sekundære endepunkter i studiet var intrakranielt respons vurderet af investigator i kohorte B, C og D. Pga. en lille populationsstørrelse, afspejlet ved et bredt 95 % konfidensinterval, bør resultaterne for kohorte B, C og D fortolkes med forsigtighed. Effekteresultaterne er opsummeret i tabel 10.

Tabel 10 Effektdata vurderet af investigator fra COMBI-MB-studiet

Endepunkter/ vurdering	Population: alle behandlede patienter			
	Kohorte A N=76	Kohorte B N=16	Kohorte C N=16	Kohorte D N=17
Intrakranielt responsrate, % (95 % CI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
Varighed af intrakranielt respons, median, måneder (95 % CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Samlet responsrate, % (95 % CI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
Progressionsfri overlevelse, median, måneder (95 % CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Samlet overlevelse, median, måneder (95 % CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

CI = Konfidensinterval

NR = Ikke nået

- Dabrafenib-monoterapi

Effekten af dabrafenib i behandlingen af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk BRAF V600-mutationspositivt melanom er blevet vurderet i 3 kliniske forsøg (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] og BRF113710 [BREAK-2]), som omfattede patienter med BRAF V600E- og/eller V600K-mutationer.

I disse kliniske forsøg var der i alt inkluderet 402 patienter med BRAF V600E-mutationen og 49 patienter med BRAF V600K-mutationen. Patienter, med melanom drevet af BRAF-mutationer andre end V600E, var ekskluderet fra registrerings-studiet og i det kliniske *single arm*-forsøg ser effekten ud til at være lavere hos patienter med tumorer med V600K-mutation end V600E-mutation.

Der findes ikke tilgængelige data om patienter med melanom med andre BRAF V600-mutationer end V600E og V600K. Effekten af dabrafenib hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med en proteinkinasehæmmer, er ikke undersøgt.

Tidligere ubehandlede patienter (resultater fra fase III-studiet [BREAK-3])

Effekten og sikkerheden af dabrafenib blev undersøgt i et randomiseret, ublindt fase III-studie (BREAK-3), hvor dabrafenib blev sammenlignet med dacarbazin (DTIC) hos tidligere ubehandlede patienter med fremskredent (inoperabelt, stadium III) eller metastatisk (stadium IV) BRAF V600E-mutationspositivt melanom. Patienter med melanom med andre BRAF-mutationer end V600E var ekskluderet.

Det primære formål med dette studie var at vurdere effekten af dabrafenib sammenlignet med DTIC med hensyn til PFS, hvor tidspunktet for progression blev bestemt af investigators vurdering. Patienterne i DTIC-armen fik lov til at skifte over til dabrafenib efter uafhængig radiologic bekræftelse af første progression. Baselinekarakteristika var velbalanceret mellem de to behandlingsgrupper. 60 % af patienterne var mænd, og 99,6 % var kaukasere. Medianalderen var 52 år, hvor 21 % af patienterne var ≥ 65 år. 98,4 % havde en ECOG-status på 0 eller 1, og 97 % af patienterne havde metastatisk sygdom.

Ved den forudspecificerede analyse, hvor skæringen for dataindsamling var 19. december 2011, var der opnået en signifikant forbedring i det primære endepunkt PFS (HR = 0,30, 95 % CI 0,18; 0,51, $p < 0,0001$). Effektrésultatene fra den primære analyse med yderligere 6-måneders opfølgning er opsummeret i tabel 11. Data med OS fra en anden post hoc-analyse, hvor skæringen for dataindsamling var 18. december 2012, er vist i figur 3.

Tabel 11 Effekt hos tidligere ubehandlede patienter (studiet BREAK-3, 25. juni 2012)

	Data ved 19. december 2011		Data ved 25. juni 2012	
	Dabrafenib n = 187	DTIC n = 63	Dabrafenib n = 187	DTIC n = 63
Progressionsfri overlevelse				
Median, måneder (95 % CI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (95 % CI)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Samlet respons^a				
% (95 % CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Responsvarighed				
Median, måneder (95 % CI)	n = 99 5,6 (4,8; NR)	n = 12 NR (5,0; NR)	n = 110 8,0 (6,6; 11,5)	n = 15 7,6 (5,0; 9,7)

Forkortelser: CI: konfidensinterval, DTIC: dacarbazin, HR: *hazard* ratio.

^a Defineret som komplet respons + partiel respons.

Ved skæringsdatoen den 25. juni 2012 havde 35 patienter (55,6 %) af de 63, der var randomiseret til DTIC, skiftet over til dabrafenib, og 63 % af patienterne, der var randomiseret til at få dabrafenib og 79 % af patienterne, der var randomiseret til at få DTIC, var progredieret eller var døde. Median-PFS efter *cross-over* var 4,4 måneder.

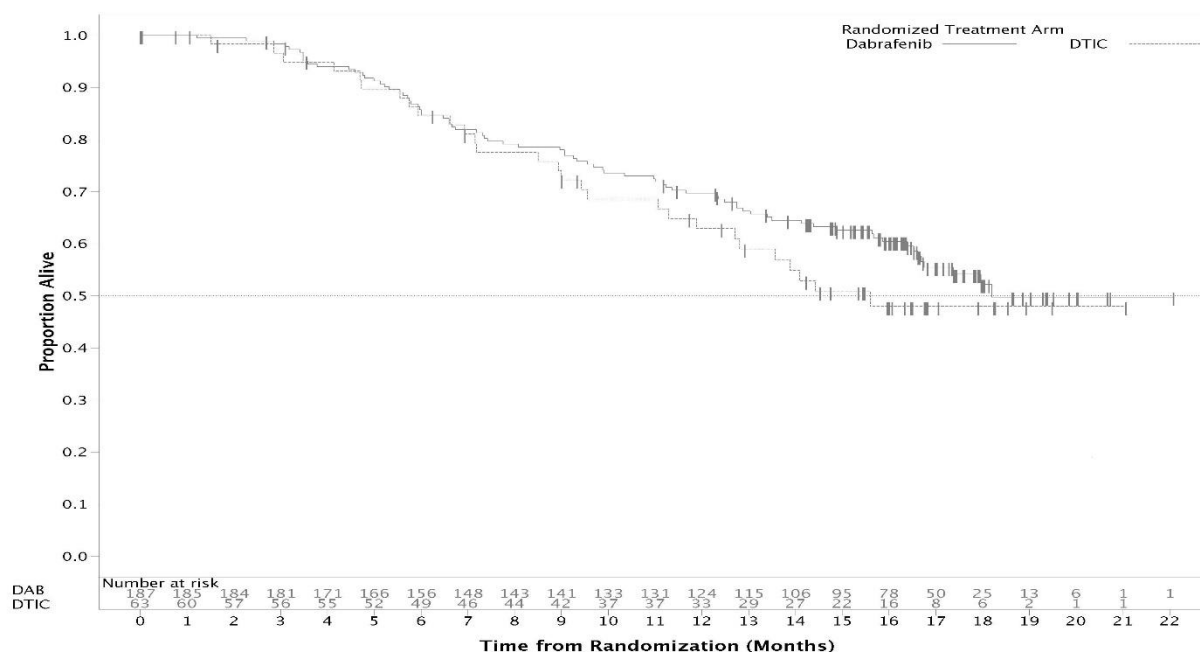
Tabel 12 Overlevelseshdata fra den primære og en post hoc-analyse

Skæringsdato	Behandling	Antal dødsfald (%)	Hazard Ratio (95 % CI)
19. december 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11 %)	
25. juni 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29 %)	
18. december 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42 %)	

^(a) Patienterne blev ikke censureret ved tidspunktet for skiftet

OS-data fra en anden post hoc-analyse baseret på skæringsdatoen 18. december 2012 viste en 12-måneders OS (*overall survival*)-rate på 68 % og 70 % for henholdsvis DTIC- og dabrafenibbehandling.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurver over den samlede overlevelse (BREAK-3) (18. december 2012)



x-akse: Tid fra randomisering (måneder), y-akse: Andel i live

Yderligere information under grafen:

Antal med risiko

Patienter med hjernemetastaser (resultater fra fase II-studiet (BREAK-MB))

BREAK-MB var et ublindet fase II multicenterstudie med to kohorter, som var designet til vurdering af den intrakranielle respons på dabrafenib hos patienter med histologisk bekræftet BRAF-mutationspositivt (V600E eller V600K) melanom (stadium IV), som var metastaseret til hjernen. Patienterne blev inkluderet i kohorte A (patienter, der ikke tidligere havde fået lokal behandling mod hjernemetastase) eller kohorte B (patienter, der tidligere havde fået lokal behandling mod hjernemetastase).

Det primære endepunkt i dette studie var den samlede intrakranielle respons-rate (OIRR) i henhold til investigators vurdering hos patientpopulationen med V600E. Den bekræftede OIRR og andre effektresultater i henhold til investigators vurdering er vist i tabel 13.

Tabel 13 Effektdata hos patienter med hjernemetastaser (studiet BREAK-MB)

	Hele den behandlede patientpopulation			
	BRAF V600E (Primær)		BRAF V600K	
	Kohorte A N = 74	Kohorte B N = 65	Kohorte A N = 15	Kohorte B N = 18
Samlet rate for intrakraniel respons, % (95 % CI)^a	39 % (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31 % (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Median varighed af intrakraniel respons, måneder (95 % CI)	N = 29 4,6 (2,8; NR)	N = 20 6,5 (4,6; 6,5)	N = 1 2,9 (NR; NR)	N = 4 3,8 (NR; NR)
Samlet respons, % (95 % CI)^a	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
Median responsvarighed, måneder (95 % CI)	N = 28 5,1 (3,7; NR)	N = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N = 5 3,1 (2,8; NR)
Median progressionsfri overlevelse, måneder (95 % CI)	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Median samlet overlevelse, måneder (95 % CI)	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Forkortelser: CI: konfidensinterval; NR: ikke nået; NA: ikke relevant

a Bekræftet respons.

b Dette studie var designet til at underbygge eller forkaste nul-hypotesen om $OIRR \leq 10\%$ (baseret på historiske resultater), til fordel for den anden hypotese om, at $OIRR \geq 30\%$ i BRAF V600E mutationspositive patienter.

Patienter, der ikke tidligere var blevet behandlet, eller som havde manglende effekt af mindst en tidligere systemisk behandling (resultater fra fase II-studiet [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) var et multicenterstudie med en arm, hvor der var inkluderet 92 patienter med metastatisk melanom (stadium IV) med bekræftet BRAF V600E- eller V600K-mutationspositivt melanom.

Den af investigator vurderede bekræftede responsrate hos patienterne med metastatisk BRAF V600E-mutationspositivt melanom (n = 76) var 59 % (95 % CI: 48,2; 70,3), og den mediane DoR var 5,2 måneder (95 % CI: 3,9; kunne ikke beregnes) baseret på en median opfølgningstid på 6,5 måneder. Hos patienterne med metastatisk BRAF V600K-mutationspositivt melanom (n = 16) var responsraten 13 % (95 % CI: 0,0; 28,7) med en median DoR på 5,3 måneder (95 % CI: 3,7; 6,8). På trods af det begrænsede antal patienter syntes den mediane overlevelse at være i overensstemmelse med data fra patienterne med BRAF V600E-positive tumorer.

Adjuverende behandling af stadie III melanom

BRF115532 (COMBI-AD)

Effekten og sikkerheden af dabrafenib i kombination med trametinib blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, fase III multicenter-studie hos patienter med stadie III (stadie IIIA [metastaser i lymfeknuderne > 1 mm], IIIB eller IIIC) kutant melanom med en BRAF V600 E/K-mutation efter komplet resektion.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg to gange dagligt og trametinib 2 mg én gang dagligt) eller til to placebo-behandlinger i en periode på 12 måneder. Inklusion krævede komplet resektion af melanom med komplet lymfadenektomi inden for 12 uger før randomisering. Tidligere systemisk anti-cancerbehandling, inklusive strålebehandling, var ikke tilladt. Patienter med malignitet i anamnesen var egnede, hvis de havde været sygdomsfri i mindst 5 år. Patienter med malignitet med bekræftede aktiverende RAS-mutationer var ikke egnede. Patienterne blev stratificeret efter BRAF-mutationsstatus (V600E *versus* V600K) og sygdomsstadie før operation ved brug af *American Joint Committee on Cancer's* (AJCC) 7. udgave af stadielklassificering for melanom (efter stadie III-substadie, der indikerer forskellige niveauer af involvering af lymfeknuder og størrelse af primærtumor og ulceration). Det primære endepunkt var investigatorvurderet recidivfri overlevelse (RFS), defineret som tid fra randomisering til sygdomsrecidiv eller død af enhver årsag. Der blev udført radiologisk tumorevaluering hver 3. måned i de to første år og hver 6. måned derefter indtil første recidiv blev observeret. Sekundære endepunkter inkluderede samlet overlevelse (OS som vigtigste sekundære endepunkt), recidivfrihed (FFR) og overlevelse fri for fjerne metastaser (DMFS).

I alt blev 870 patienter randomiseret til armene kombinationsbehandling (n=438) og placebo (n=432). De fleste patienter var kaukasiske (99 %) og mænd (55 %) med en median alder på 51 år (18 % var ≥ 65 år). Studiet inkluderede patienter med alle substadier af stadie III-sygdom før resektion. 18 % af disse patienter havde involvering af lymfeknuder, der kun var identificerbare i mikroskop og ingen ulceration af primærtumor. Størstedelen af patienterne havde en BRAF V600E-mutation (91 %). Ved tidspunktet for den primære analyse var median varighed af opfølgning (tid fra randomisering til sidste kontakt eller død) var 2,83 år i armen med dabrafenib og trametinib i kombination og 2,75 år i placebo-armen.

Resultaterne for den primære analyse af RFS er vist i tabel 14. Studiet viste en statistisk signifikant forskel i det primære resultat af RFS mellem behandlingsarme med en median RFS på 16,6 måneder for placebo-armen og er endnu ikke nået i kombinationsarmen (HR: 0,47; 95 % konfidensinterval: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Den observerede RFS-fordel blev påvist konsistent på tværs af undergrupper af patienter inklusive alder, køn og race. Resultaterne var også konsistente på tværs af stratificeringsfaktorer for sygdomsstadie og BRAF V600 mutationstype.

Tabel 14 Investigator-vurderede RFS-resultater for studie BRF115532 (COMBI-AD primær analyse)

RFS-parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Antal hændelser, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Recidiv	163 (37 %)	247 (57 %)
Recidiv med fjerne metastaser	103 (24 %)	133 (31 %)
Død	3 (<1 %)	1 (<1 %)
Median (måneder)	NE	16,6
(95 % CI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Hazard ratio ^[1]		0,47
(95 % CI)		(0,39; 0,58)
p-værdi ^[2]		$1,53 \times 10^{-14}$
1-års rate (95 % CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-års rate (95 % CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-års rate (95 % CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

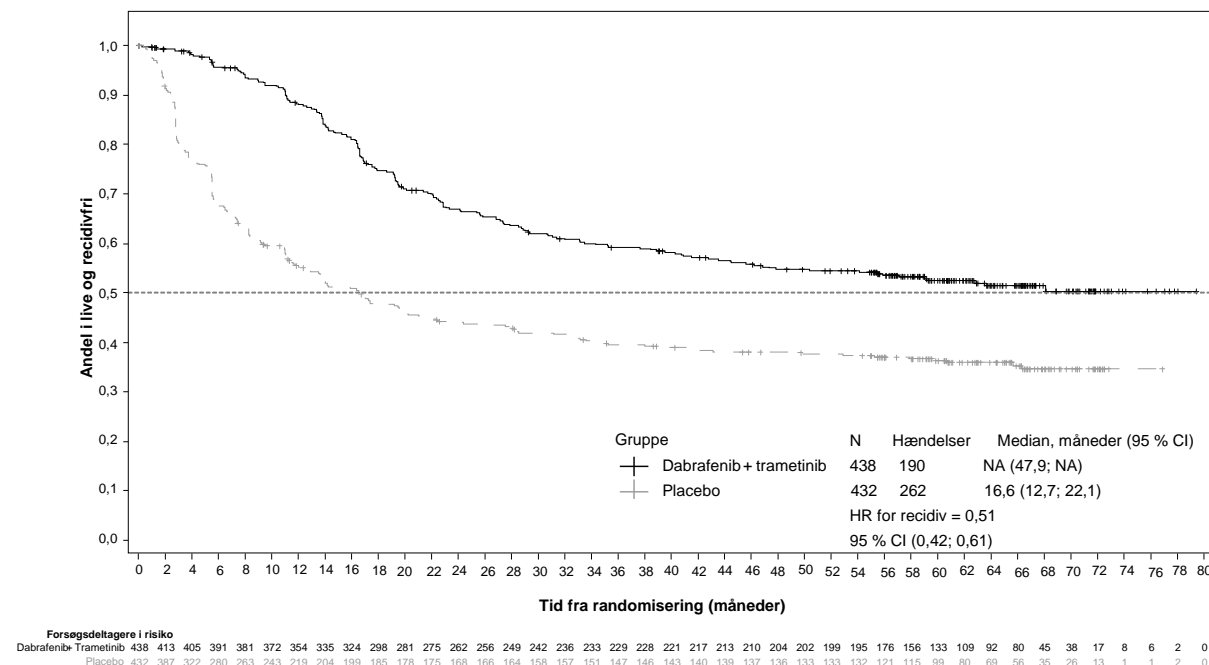
^[1] Hazard ratio stammer fra den stratificerede Pike-model.

^[2] P-værdien stammer fra den to-sidede stratificerede logrank test (stratificeringsfaktorer var sygdomsstadie – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – og BRAF V600-mutationstype – V600E vs. V600K)

NE = kan ikke estimeres

RFS-fordelen blev bibeholdt med en estimeret HR på 0,51 [95 % CI: (0,42; 0,61)], baseret på opdaterede data med yderligere 29 måneders opfølgning, sammenlignet med den primære analyse (minimum 59 måneders opfølgning) (figur 4). 5-års RFS-raten var 52 % (95 % CI: 48; 58) i kombinationsarmen sammenlignet med 36 % (95 % CI: 32; 41) i placebo-armen.

Figur 4 Kaplan-Meier RFS-kurver for studie BRF115532 (ITT population, opdaterede resultater)



Baseret på 153 hændelser (60 [14 %] i kombinationsarmen og 93 [22 %] i placebo-armen), svarende til en informationsfraktion på 26 % af de i alt 597 OS-hændelser, der er målet, var den estimerede hazard ratio for OS 0,57 (95 % CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Disse resultater mødte ikke den præspecificerede grænse for statistisk signifikans ved denne første OS-interimanalyse (HR=0,50; p=0,00019). Estimer for overlevelse ved 1 og 2 år fra randomisering var henholdsvis 97 % og 91 % i kombinationsarmen og 94 % og 83 % i placebo-armen.

Ikke-småcellet lungecancer

Studie BRF113928

Effekten og sikkerheden af trametinib i kombination med dabrafenib blev undersøgt i et ikke randomiseret, åbent fase II-multicenterstudie med 3 kohorter, hvor der blev inkluderet patienter med stadie IV BRAF V600E-muteret NSCLC. Det primære endepunkt var ORR, vurderet af investigator ud fra RECIST 1.1. Sekundære endepunkter inkluderede DoR, PFS, OS, sikkerhed og populationsfarmakokinetik. ORR, DoR og PFS blev også vurderet af en uafhængig bedømmelseskomité (IRC) som en sensitivitetanalyse.

Kohorterne blev inkluderet sekventielt:

- Kohorte A: Monoterapi (dabrafenib 150 mg to gange dagligt), 84 patienter inkluderet. 78 patienter havde tidligere fået systemisk behandling for deres metastatiske sygdom.
- Kohorte B: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg to gange dagligt og trametinib 2 mg en gang dagligt), 59 patienter inkluderet. 57 patienter havde tidligere fået 1-3 linjer systemisk behandling for deres metastatiske sygdom. 2 patienter havde ikke tidligere fået systemisk behandling og blev inkluderet i analysen med patienter i kohorte C.
- Kohorte C: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg to gange dagligt og trametinib 2 mg en gang dagligt), 34 patienter. Alle patienter fik studielægemiddel som førstelinjebehandling for metastatisk sygdom.

Ud af de i alt 93 patienter, der blev inkluderet i kohorte B og C med kombinationsbehandling, var de fleste kaukasiske (>90 %) og ligeligt fordelt mht. kvinder versus mænd (54 % versus 46 %) med en medianalder på 64 år hos patienter i anden eller højere linje og 68 år hos førstelinjepatienter. De fleste patienter (94 %), der blev inkluderet i kohorterne med kombinationsbehandling, havde ECOG-performancestatus 0 eller 1. 26 (28 %) havde aldrig røget. Størstedelen af patienterne havde ikke-planocellulær histologi. I den behandlingserfarne population havde 38 patienter (67 %) fået en linje systemisk anti-cancerbehandling for metastatisk sygdom.

Ved tidspunktet for den primære analyse var det primære endepunkt, investigatorvurderet ORR, for førstelinjepopulationen 61,1 % (95 % CI, 43,5 %; 76,9 %) og 66,7 % (95 % CI, 52,9 %; 78,6 %) for den tidligere behandlede population. Disse opfyldte kravet til statistisk signifikans for afvisning af nulhypotesen: at ORR for dabrafenib i kombination med trametinib for NSCLC-populationen var mindre end eller lig med 30 %. ORR-resultaterne, der blev vurderet af IRC, var konsistente med investigatorvurderingen. Effekten af kombinationen med trametinib var overlegen, når den blev sammenlignet indirekte med dabrafenib monoterapi i kohorte A. Den endelige analyse af effekten, som er udført 5 år efter sidste forsøgspersons første dosis, er præsenteret i tabel 15.

Tabel 15 Resumé af effekt hos kohorterne med kombinationsbehandling baseret på investigatorvurdering og uafhængig radiologisk vurdering

Endepunkt	Analyse	Kombination 1. linje N = 36 ¹	Kombination 2. linje Plus N = 57 ¹
Samlet, bekræftet respons n (%) (95 % CI)	Af investigator	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8; 80,1)
	Af IRC	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Median DoR måneders (95 % CI)	Af investigator	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Af IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Median PFS måneders (95 % CI)	Af investigator	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Af IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Median OS måneders (95 % CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ data cut-off: 7. januar 2021

QT-forlængelse

De alvorligste tilfælde af QTc-forlængelse på > 60 millisekunder (ms) blev set hos 3 % af de dabrafenib-behandlede patienter (et tilfælde på > 500 ms i den integrerede sikkerhedspopulation). Ingen patienter, som blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib, i fase III-studiet MEK115306 havde alvorlig QTcB-forlængelse til > 500 ms. QTcB blev forlænget med mere end 60 ms i forhold til *baseline* hos 1 % (3/209) af patienterne. I fase III-studiet MEK 116513 havde 4 patienter (1 %), som blev behandlet med trametinib i kombination med dabrafenib, QTcB grad 3-forlængelse (> 500 ms). Af disse havde 2 patienter QTcB grad 3-forlængelse (> 500 ms), som også var en stigning på > 60 ms i forhold til *baseline*.

Den mulige virkning af dabrafenib på QT-forlængelse blev undersøgt i et specifikt flerdosis QT-studie. Der blev administreret en supratherapeutisk dosis på 300 mg dabrafenib 2 gange dagligt hos 32 forsøgspersoner med BRAF V600-mutationspositive tumorer. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant indvirkning på QT-intervallet af dabrafenib eller dets metabolitter.

Andre studier – analyse af pyreksi-håndtering

Studie CPDR001F2301 (COMBI-i) og Studie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Der er observeret pyreksi hos patienter i behandling med dabrafenib og trametinib kombinationsbehandling. De første registreringsstudier med kombinationsbehandling af inoperabelt eller metastatisk melanom (COMBI-d og COMBI-v; total N=559) samt adjuverende behandling af melanom (COMBI-AD, N=435) anbefalede kun at afbryde behandling med dabrafenib i tilfælde af pyreksi (feber $\geq 38,5$ °C). I to efterfølgende studier med behandling af inoperabelt eller metastatisk melanom (COMBI-i kontrolarm, N=264) og med behandling af adjuverende melanom (COMBI-Aplus, N=552) blev det anbefalet at afbryde behandling med begge lægemidler, når patientens temperatur var ≥ 38 °C (COMBI-Aplus) eller ved første symptom på pyreksi (COMBI-i; COMBI-Aplus for tilbagevendende pyreksi). I COMBI-i og COMBI-Aplus var der lavere forekomst af grad 3/4 pyreksi, kompliceret pyreksi, indlæggelse pga. alvorlige pyreksi-relaterede bivirkninger af speciel interesse (AESI'er), tilbragt tid med pyreksi-AESI'er samt seponeringer af begge lægemidler pga. pyreksi-AESI'er (sidstnævnte kun i adjuverende behandling), sammenlignet med COMBI-d, COMBI-v og COMBI-AD. COMBI-Aplus-studiet mødte sit primære endepunkt med en sammensat forekomst på 8,0 % (95 % CI: 5,9; 10,6) af grad 3/4 pyreksi, indlæggelse pga. pyreksi eller seponering pga. pyreksi sammenlignet med 20,0 % (95 % CI: 16,3; 24,1) for den historiske kontrol (COMBI-AD).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med dabrafenib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved melanom og maligne solide tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Dabrafenib absorberes oralt, og den maksimale plasmakoncentration nås med en mediantid på 2 timer efter dosering. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed af oralt dabrafenib er 95 % (90 % CI: 81; 110 %). Eksponeringen (C_{max} og AUC) for dabrafenib steg på dosisproportional vis mellem 12 mg og 300 mg efter administration af enkeltdoser, men stigningen var mindre end dosisproportional ved dosering to gange dagligt. Der blev observeret et fald i eksponeringen ved gentagen dosering, sandsynligvis på grund af induktion af dabrafenibs egen metabolisering. Gennemsnitlig akkumulation AUC dag 18/dag 1-ratio var 0,73. Efter administration af 150 mg to gange dagligt var den geometriske middelværdi af C_{max} , AUC(0- τ) og koncentration før dosering (C_{τ}) henholdsvis 1.478 ng/ml, 4.341 ng·time/ml og 26 ng/ml.

Administration af dabrafenib med føde nedsatte biotilgængeligheden (C_{max} og AUC-værdien faldt med henholdsvis 51 % og 31 %) og forsinkede absorptionen af dabrafenib-kapsler sammenlignet med ved fastende tilstand.

Fordeling

Dabrafenib binder sig til humant plasmaprotein og er 99,7 % bundet. Fordelingsvolumenet ved steady state efter intravenøs mikrodosisadministration er 46 l.

Biotransformation

Metaboliseringen af dabrafenib medieres primært via CYP2C8 og CYP3A4, så der dannes hydroxydabrafenib, som yderligere oxideres via CYP3A4, så der dannes carboxydabrafenib. Carboxydabrafenib kan decarboxyleres via en ikke-enzymatisk proces, så der dannes desmetyldabrafenib. Carboxydabrafenib udskilles i galden og urinen. Desmetyldabrafenib kan også dannes i tarmen og blive genabsorberet. Desmetyldabrafenib metaboliseres via CYP3A4 til oxiderende metabolitter. Hydroxydabrafenibs terminale halveringstid er parallel med moderstoffets med en halveringstid på 10 timer, mens carboxy- og desmethyl-metabolitterne havde længere halveringstider (21-22 timer). De gennemsnitlige forhold mellem metabolit-AUC og moderstof-AUC efter gentagen dosisadministration var 0,9, 11 og 0,7 for henholdsvis hydroxy-, carboxy- og desmetyldabrafenib. Baseret på eksponering, relativ potens og farmakokinetiske egenskaber synes både hydroxy- og desmetyldabrafenib at bidrage til den kliniske effekt af dabrafenib, mens aktiviteten af carboxydabrafenib ikke synes at være signifikant.

In vitro-evaluering af potentielle lægemiddelinteraktioner

Dabrafenib er substrat for humant P-glykoprotein (Pgp) og human BCRP *in vitro*. Disse transportører har dog minimal indflydelse på den orale biotilgængelighed og eliminationen af dabrafenib, og risikoen for klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med Pgp- og BCRP-hæmmere er lille. Det blev påvist, at hverken dabrafenib eller dets 3 hovedmetabolitter var Pgp-hæmmere *in vitro*.

Selvom dabrafenib og dets metabolitter, hydroxydabrafenib, carboxydabrafenib og desmetyldabrafenib, hæmmer de humane organisk anion-transportører (OAT) 1 og OAT3 *in vitro*, og dabrafenib og dets desmethylmetabolit hæmmer organisk kation-transportør 2 (OCT2) *in vitro*, er risikoen for lægemiddelinteraktion ved disse transportører minimal, baseret på den kliniske eksponering af dabrafenib og dets metabolitter.

Elimination

Den terminale halveringstid af dabrafenib efter en enkelt intravenøs mikrodosis er 2,6 timer. Dabrafenibs terminale halveringstid efter en oral enkeltdosis er 8 timer på grund af absorptions-hastighedsbegrænset eliminering efter oral administration (flip-flop-farmakokinetik). Plasmaclearancen efter intravenøs administration er 12 l/t.

Efter en oral dosis elimineres dabrafenib primært via metabolisering, medieret via CYP3A4 og CYP2C8. Dabrafenibrelaterede metabolitter udskilles primært i fæces, hvor 71 % af en oral dosis genfindes i fæces. 23 % af en oral dosis genfindes i urinen udelukkende i form af metabolitter.

Særlige patientpopulationer

Nedsat leverfunktion

En farmakokinetisk populationsanalyse indikerer, at et let forhøjet bilirubin- og/eller ASAT-niveau (baseret på klassifikationen fra National Cancer Institute [NCI]) ikke påvirker clearancen af oralt dabrafenib signifikant. Endvidere havde let nedsat leverfunktion defineret ved bilirubin og ASAT ikke en signifikant effekt på plasmakoncentrationerne af dabrafenibs metabolitter. Der er ingen tilgængelige data om patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion. Da dabrafenib og dets metabolitter primært elimineres via hepatisk metabolisering og biliær udskillelse, bør dabrafenib administreres med forsigtighed hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

En farmakokinetisk populationsanalyse tyder på, at let nedsat nyrefunktion ikke påvirker clearance af oralt dabrafenib. Selvom mængden af data ved moderat nedsat nyrefunktion er begrænset, kan de foreliggende data tyde på, at der ikke er nogen klinisk relevant effekt. Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre

På basis af den farmakokinetiske populationsanalyse havde alder ingen signifikant effekt på dabrafenibs farmakokinetik. En alder højere end 75 år var en signifikant indikator for plasmakoncentrationer af carboxy- og desmethyl-dabrafenib med en 40 % større eksponering hos patienter ≥ 75 år i forhold til patienter < 75 år.

Legemsvægt og køn

På basis af den farmakokinetiske populationsanalyse viste køn og vægt sig at have indflydelse på clearancen af oralt dabrafenib; vægten påvirkede også fordelingsvolumenet og den interkompartimentelle clearance. Disse farmakokinetiske forskelle blev ikke anset for at være klinisk relevante.

Race

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste ikke signifikante forskelle i dabrafenibs farmakokinetik mellem asiatiske og kaukasiske patienter. Der er ikke tilstrækkelige data til at vurdere, i hvilken udstrækning dabrafenibs farmakokinetik bliver påvirket af andre racer.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier med henblik på at undersøge farmakokinetikken af dabrafenib hos pædiatriske patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er ikke udført studier, hvor karcinogeniciteten af dabrafenib er blevet undersøgt. Dabrafenib var ikke mutagen eller klastogen i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere.

I kombinerede studier af fertiliteten hos hunner og den embryonale og embryoføtale udvikling hos rotter blev antallet af *corpora lutea* i ovarierne reduceret hos drægtige hunrotter ved 300 mg/kg/dag (ca. 3 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC), men der var ingen effekter på brunstcyklus, parrings- eller fertilitetsindekserne. Der blev set udviklingstoksicitet, herunder embryoletalitet og ventrikelseptumdefekter og variation i formen af thymus, ved 300 mg/kg/dag samt forsinket udvikling af skelettet og nedsat fostervægt ved ≥ 20 mg/kg/dag ($\geq 0,5$ gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC).

Der er ikke udført studier af, hvordan dabrafenib påvirker fertiliteten hos hanner. I studier med gentagne doser blev der dog set degeneration i/depletion af testiklerne hos rotter og hunde (ved $\geq 0,2$ gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC). Testikelforandringerne hos rotter og hunde var stadig til stede efter en restitutionperiode på 4 uger (se pkt. 4.6).

Hos hunde blev der set kardiovaskulære effekter, herunder koronararteriedegeneration/-nekrose og/eller blødning fra koronararterierne, hypertrofi af/blødning fra de atrioventrikulære hjerteklapper og fibrovaskulær proliferation i atrium (ved ≥ 2 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC). Der blev observeret fokal arteriel/perivaskulær inflammation i forskellige væv hos mus, og der blev observeret en øget incidens af degeneration af arterierne i leveren og spontan kardiomyocytdegeneration med inflammation (spontan kardiomyopati) hos rotter (ved $\geq 0,5$ og $0,6$ gange den kliniske eksponering for henholdsvis rotter og mus). Hos mus blev observeret hepatiske effekter, herunder hepatocellulær nekrose og inflammation (ved $\geq 0,6$ gange den kliniske eksponering). Der blev observeret bronkoalveolær inflammation hos flere hunde ved ≥ 20 mg/kg/dag (9 gange den kliniske eksponering hos mennesker baseret på AUC), som var forbundet med overfladisk og/eller besværet vejrtrækning.

Reversible hæmatologiske effekter er blevet observeret hos hunde og rotter, der fik dabrafenib. I studier af op til 13 ugers varighed blev der observeret fald i reticulocytallene og/eller nedsat masse af røde blodceller hos hunde og rotter (ved henholdsvis ≥ 10 og $1,4$ gange den kliniske eksponering).

I toksicitetsstudier hos unge rotter blev der observeret effekter på væksten (kortere knoglelængde), renal toksicitet (aflejringer i tubuli, øget incidens af kortikale cyster og tubulær basofili og reversible stigninger i urinstof- og/eller kreatininkoncentrationen) og testikeltoksicitet (degeneration og udvidelse af tubuli) ($\geq 0,2$ gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker, baseret på AUC).

Dabrafenib var fototoksisk i en 3T3 *Neutral Red Uptake* (NRU)-analyse udført *in vitro* på fibroblaster fra mus og ved doser ≥ 100 mg/kg (> 44 gange den kliniske eksponering, baseret på C_{max}) i et oralt fototoksicitetsstudie udført *in vivo* med hårløse mus.

Kombination med trametinib

I et studie med hunde, hvor trametinib og dabrafenib blev givet i kombination i 4 uger, blev der observeret tegn på gastrointestinal toksicitet og nedsat lymfoid cellularitet i thymus ved eksponeringer, som var lavere end hos hunde, der kun fik trametinib. I andre henseender blev der observeret tilsvarende toksicitet som i sammenlignelige monoterapistudier.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Kolloid silica

Kapselskal

Rødt jernoxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Hypromellose (E 464)

Trykkeblæk

Sort jernoxid (E 172)
Shellac
Propylenglycol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig hvid beholder af højdensitetspolyethylen (HDPE) med polypropylenlåg og et tørremiddel bestående af silicagel.

Hver beholder indeholder enten 28 eller 120 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Tafinlar 50 mg, hård kapsel

EU/1/13/865/001

EU/113/865/002

Tafinlar 75 mg, hård kapsel

EU/1/13/865/003

EU/113/865/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2013

Dato for seneste fornyelse: 8. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tafinlar 50 mg hårde kapsler
dabrafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder dabrafenibmesilat svarende til 50 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

28 kapsler

120 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder tørremiddel, må ikke tages ud eller spises.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tafinlar 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tafinlar 50 mg kapsler
dabrafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder dabrafenibmesilat svarende til 50 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

28 kapsler
120 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tafinlar 75 mg hårde kapsler
dabrafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder dabrafenibmesilat svarende til 75 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

28 kapsler
120 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder tørremiddel, må ikke tages ud eller spises.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tafinlar 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL BEHOLDER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tafinlar 75 mg kapsler
dabrafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder dabrafenibmesilat svarende til 75 mg dabrafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hård kapsel

28 kapsler
120 kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Tafinlar 50 mg, hårde kapsler

Tafinlar 75 mg, hårde kapsler

dabrafenib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tafinlar
3. Sådan skal du tage Tafinlar
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tafinlar er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof dabrafenib. Det anvendes enten alene eller i kombination med et lægemiddel, der indeholder trametinib, til at behandle en form for hudkræft hos voksne, der kaldes melanom, som har spredt sig til andre dele af kroppen eller ikke kan fjernes ved operation. Tafinlar i kombination med trametinib anvendes også til at behandle en type lungekræft, der kaldes ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Tafinlar i kombination med trametinib anvendes også til at forebygge tilbagefald af melanom efter, at det er blevet fjernet ved operation.

Begge kræfttyper har en bestemt ændring (mutation) ved position V600 i et gen, der kaldes BRAF. Denne ændring i genet kan have været årsagen til udviklingen af kræften. Dit lægemiddel er rettet mod proteiner, der er lavet fra dette muterede gen og hæmmer eller stopper udviklingen af din kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tafinlar

Tafinlar må kun anvendes til behandling af melanomer og NSCLC med BRAF-mutation. Lægen vil derfor teste for denne mutation, inden behandlingen bliver startet.

Hvis lægen beslutter, at du skal behandles med en kombination af Tafinlar og trametinib, **skal du læse både denne indlægsseddel og indlægssedlen for trametinib omhyggeligt.**

Spørg lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Tag ikke Tafinlar

- **hvis du er allergisk** over for dabrafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tafinlar (angivet i punkt 6).

Tal med lægen, hvis du tror dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Tafinlar. Lægen skal vide, hvis du:

- har **leverproblemer**.
- har eller har haft **nyreproblemer**.
Lægen vil tage blodprøver for at måle din lever- og nyrefunktion, mens du er i behandling med Tafinlar.
- **har haft en anden type kræft end malignt melanom eller NSCLC**, da du kan have større risiko for at udvikle anden hudkræft eller kræft, som ikke er hudkræft, når du tager Tafinlar.

Inden du tager Tafinlar i kombination med trametinib, skal lægen vide:

- om du har hjerteproblemer såsom hjertesvigt eller problemer med den måde, dit hjerte slår på.
- om du har øjenproblemer, herunder blokering af den vene, der leder væske fra øjet (retinal veneokklusion) eller hævelse i øjet, som kan være forårsaget af væskeophobning (korioretinopati).
- om du har eller har haft lunge- eller vejtrækningsproblemer, herunder åndedrætsbesvær, som ofte er ledsaget af tør hoste, åndenød og træthed.
- om du har eller har haft problemer med mave eller tarm, som fx diverticulitis (betændte udposninger i tyktarmen) eller metastaser i mave-tarmkanalen.

Fortæl det til lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig.

Tilstande, som du skal holde øje med

Nogle personer, der tager Tafinlar, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Det er nødvendigt, at du kender til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager dette lægemiddel. Nogle af disse symptomer (blødning, feber, forandringer i huden og øjenproblemer) er kort beskrevet i dette punkt, men du kan finde mere detaljerede oplysninger i punkt 4 "Bivirkninger".

Blødning

Indtagelse af Tafinlar i kombinationen med trametinib kan forårsage alvorlig blødning i hjernen, fordøjelsessystemet (såsom maven, endetarmen eller tarmen), lungerne og andre organer og kan medføre døden. Symptomerne kan være:

- hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- blod i afføringen eller sort afføring
- blod i urinen
- mavesmerter
- ophostning/opkastning af blod

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

Feber

Behandling med Tafinlar eller med kombinationen af Tafinlar og trametinib kan forårsage feber, men risikoen er størst, hvis du tager kombinationsbehandlingen (se også punkt 4). I nogle tilfælde kan personer med feber udvikle lavt blodtryk, svimmelhed eller andre symptomer.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får feber over 38 °C, eller hvis du føler, at du er ved at få feber, mens du tager dette lægemiddel.

Hjerteproblemer

Tafinlar kan give hjerteproblemer eller forværre allerede eksisterende hjerteproblemer (se også "Hjerteproblemer" i punkt 4), hos personer som tager Tafinlar i kombination med trametinib.

Fortæl det til lægen, hvis du har problemer med hjertet. Lægen vil foretage nogle undersøgelser for at kontrollere, om dit hjerte fungerer, som det skal, før og under behandlingen med Tafinlar i kombination med trametinib. Fortæl det straks til lægen, hvis du føler hjertebanken, galopperende hjerte, uregelmæssige hjerteslag, eller hvis du oplever svimmelhed, træthed, ørhed, åndenød eller hævelse i benene. Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen beslutte at afbryde din behandling midlertidigt eller stoppe den helt.

Ændringer i din hud, som kan være tegn på ny hudkræft

Lægen vil undersøge din hud, inden du begynder at tage dette lægemiddel, og derefter regelmæssigt, så længe du tager det. **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du bemærker nogen forandringer i huden, mens du tager dette lægemiddel eller efter behandlingen (se også punkt 4).

Øjenproblemer

Du skal have undersøgt dine øjne af lægen, mens du tager dette lægemiddel.

Fortæl det omgående til lægen, hvis du får røde eller irriterede øjne, sløret syn, øjensmerter eller andre ændringer i synet under behandlingen (se også punkt 4).

Tafinlar i kombination med trametinib kan give øjenproblemer, herunder blindhed. Trametinib anbefales ikke, hvis du har haft blokade af den vene, som leder væske fra øjet (retinal veneokklusion). Fortæl det straks til lægen, hvis du under behandlingen får følgende symptomer på øjenproblemer: sløret syn, nedsat syn eller andre ændringer i synet, farvede prikker i synsfeltet eller ser haloer (uskarpe konturer omkring genstande). Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen beslutte at afbryde behandlingen midlertidigt eller stoppe den helt.

➔ **Læs oplysningerne om feber, forandringer i huden og øjenproblemer i punkt 4 i denne indlægsseddel. Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får nogle af de anførte tegn og symptomer.**

Leverproblemer

Tafinlar i kombination med trametinib kan forårsage leverproblemer, som kan udvikle sig til alvorlige tilstande, såsom leverbetændelse og leversvigt, som kan være dødeligt. Lægen vil tjekke dig regelmæssigt. Tegn på, at din lever ikke fungerer ordentligt, kan være:

- manglende appetit
- kvalme
- opkastning
- mavesmerter
- gulfarvning af huden eller det hvide i øjnene (gulsot)
- mørk urin
- hudkløe

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

Muskelsmerter

Tafinlar, i kombination with trametinib, kan medføre nedbrydning af muskelvæv (rabdomyolyse).

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

- muskelsmerter
- mørk urin som følge af nyreskader

Hvis det bliver nødvendigt, kan lægen beslutte at afbryde din behandling midlertidigt eller stoppe den helt.

Hul i maven eller tarmen (perforation)

At tage kombinationen af Tafinlar og trametinib kan øge risikoen for at udvikle huller i tarmvæggen.

Fortæl det straks til lægen, hvis du får kraftige mavesmerter.

Alvorlige hudreaktioner

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige hudreaktioner hos personer, der tog Tafinlar i kombination med trametinib. Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker forandringer i huden (se punkt 4 for symptomer du bør være opmærksom på).

En inflammatorisk sygdom, der primært påvirker hud, lunger, øjne og lymfeknuder

En inflammatorisk sygdom, der primært påvirker hud, lunger, øjne og lymfeknuder (sarkoidose).

Almindelige symptomer på sarkoidose kan omfatte hoste, åndenød, hævede lymfeknuder, synsforstyrrelser, feber, træthed, smerter og hævelse i leddene og ømme knuder på huden. Fortæl det til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

Immunforsvaret

Tafinlar i kombination med trametinib kan i sjældne tilfælde medføre en tilstand (hæmfagocytisk lymfocytose, HLH), hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler, der kaldes histiocytter og lymfocytter. Symptomerne omfatter forstørret lever og/eller milt, hududslæt, forstørrede lymfeknuder, vejrtrækningsbesvær, tendens til blå mærker, nyreproblemer og hjerteproblemer. Fortæl det straks til lægen, hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt.

Børn og unge

Tafinlar anbefales ikke til børn og unge. Virkningerne af Tafinlar hos personer, der er yngre end 18 år, kendes ikke.

Brug af anden medicin sammen med Tafinlar

Før du starter behandlingen, skal du fortælle lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Tafinlar eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Tafinlar kan også påvirke virkningen af andre lægemidler. Disse lægemidler omfatter:

- **svangerskabsforebyggende lægemidler** (*kontraceptiva*), der indeholder hormoner, fx piller, injektioner eller plastre
- warfarin og acenocoumarol, lægemidler, som bruges til at **fortynde blodet**
- digoxin, som bruges til behandling af **hjerteproblemer**
- lægemidler til behandling af **svampeinfektioner**, fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol
- visse calciumantagonister, som bruges til at behandle **højt blodtryk**, fx diltiazem, felodipin, nifedipin, nifedipin eller verapamil
- lægemidler til at behandle **kræft**, fx cabazitaxel
- visse lægemidler til at sænke **fedtindholdet (lipider)** i blodet, fx gemfibrozil
- visse lægemidler som bruges til at behandle visse former for **psykiske lidelser**, fx haloperidol
- visse **antibiotika**, fx clarithromycin, doxycyklin og telithromycin
- visse lægemidler **mod tuberkulose** (TB), fx rifampicin
- visse **kolesterolsænkende** lægemidler, fx atorvastatin og simvastatin
- visse **immunundertrykkende** lægemidler (*immunsuppressiva*), fx ciclosporin, tacrolimus og sirolimus
- visse **antiinflammatoriske** lægemidler, fx dexamethason og methylprednisolon
- visse lægemidler til behandling af **hiv**, fx ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir og atazanavir
- visse **smertestillende** lægemidler, fx fentanyl og methadon
- lægemidler til behandling af krampeanfald (**epilepsi**), fx phenytoin, phenobarbital, primidon, valproat eller carbamazepin
- **antidepressiva**, fx nefazodon og naturlægemidlet perikon (*hypericum perforatum*).

➔ **Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet**, hvis du tager nogen af ovenstående præparater (eller hvis du ikke er sikker). Lægen vil måske beslutte at ændre din dosis.

Hav en liste over de lægemidler, du tager, på dig, så du kan vise den til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du må ikke bruge Tafinlar under graviditet.

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Tafinlar må ikke bruges under graviditet, da det muligvis kan skade et ufødt barn.
- Hvis du er kvinde og kan blive gravid, skal du bruge en sikker præventionsmetode, mens du tager Tafinlar og i mindst 2 uger, efter at du er holdt op med at tage det, og i mindst 16 uger efter den sidste dosis af trametinib, hvis det gives i kombination med Tafinlar.
- Svangerskabsforebyggende lægemidler, der indeholder hormoner (fx piller, injektioner eller plastre), vil muligvis ikke være sikre, mens du tager Tafinlar eller kombinationsbehandlingen (Tafinlar såvel som trametinib). Det er nødvendigt, at du bruger en anden sikker svangerskabsforebyggende metode, så du ikke bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage Tafinlar under amning.

Det vides ikke, om indholdsstofferne i dette lægemiddel går over i modermælken.

Hvis du ammer eller planlægger at amme, skal du fortælle det til lægen. Du og din læge vil sammen afgøre, om du skal tage dette lægemiddel eller amme.

Frugtbarhed – både mænd og kvinder

Det er i dyrestudier set, at det aktive stof dabrafenib kan nedsætte mænds frugtbarhed permanent. Derudover kan mænd, der tager Tafinlar, få et lavere sædtal og deres sædtal vil muligvis ikke vende tilbage til det samme niveau, som før behandlingen, efter at de er holdt op med at tage dette lægemiddel.

Tal med lægen om de muligheder, der er for at forbedre dine chancer for at få børn i fremtiden, inden du starter behandling med Tafinlar.

Anvendelse af Tafinlar sammen med trametinib: Trametinib kan nedsætte frugtbarheden hos både mænd og kvinder.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har flere spørgsmål om virkningen af dette lægemiddel på sædtallet.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tafinlar kan give bivirkninger, der kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Undgå at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du har problemer med dit syn, eller hvis du føler dig træt eller svag, eller hvis dit energiniveau er lavt.

Beskrivelser af disse bivirkninger kan findes i punkt 2 og punkt 4.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du er i tvivl om noget. Selv din sygdom, dine symptomer og din behandlingssituation kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Tafinlar

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Dosis

Den sædvanlige dosis af Tafinlar, enten anvendt alene eller i kombination med trametinib, er to 75 mg kapsler to gange dagligt (svarende til 300 mg dagligt). Den anbefalede dosis af trametinib, anvendt i kombination med Tafinlar, er 2 mg en gang dagligt.

Lægen kan beslutte, at du skal tage en lavere dosis, hvis du får bivirkninger.

Tafinlar fås også i kapsler med 50 mg, hvis lægen anbefaler en mindre dosis.

Tag ikke mere Tafinlar, end lægen har foreskrevet, da det kan øge risikoen for at få bivirkninger.

Sådan skal du tage Tafinlar

Synk kapslerne hele med vand, og en ad gangen.

Du må ikke tygge eller knuse kapslerne, da de så vil miste deres virkning.

Tag Tafinlar to gange om dagen på tom mave. Dette betyder, at

- efter at du har taget Tafinlar, skal du vente **mindst 1 time**, før du spiser, eller
- efter at du har spist, skal du vente **mindst 2 timer**, før du tager Tafinlar

Tafinlar skal tages om morgenen og aftenen med ca. 12 timers mellemrum. Tag din morgendosis og din aftendosis af Tafinlar på samme tidspunkter hver dag. Dette vil øge chancen for at huske at tage kapslerne.

Tag ikke morgen- og aftendosen af Tafinlar samtidigt.

Hvis du har taget for meget Tafinlar

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har taget for mange Tafinlar-kapsler. Vis Tafinlar-pakningen og denne indlægsseddel, hvis det er muligt.

Hvis du har glemt at tage Tafinlar

Hvis den glemte dosis skulle være taget for mindre end 6 timer siden, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det.

Hvis den glemte dosis skulle være taget for mere end 6 timer siden, skal du springe den dosis over og tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter med at tage dine kapsler på de sædvanlige tidspunkter, som du plejer.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Tafinlar

Tag Tafinlar så længe, som lægen foreskriver. Hold ikke op med at tage Tafinlar, medmindre lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet råder dig til at stoppe.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sådan skal du tage Tafinlar i kombination med trametinib

- Tag Tafinlar i kombination med trametinib nøjagtigt efter lægens, sundhedspersonalets eller apotekspersonalets anvisning. Du må ikke ændre din dosis eller stoppe med at tage Tafinlar eller trametinib, medmindre lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet beder dig om det.
- Tag **Tafinlar to gange dagligt**, og tag **trametinib en gang dagligt**. Det kan være en god idé, at du vænner dig til at tage begge lægemidler på samme tid hver dag. Tafinlar-doserne skal tages ca. 12 timer fra hinanden. Når trametinib anvendes i kombination med Tafinlar, skal trametinib **enten** tages sammen med morgendosen af Tafinlar **eller** aftendosen af Tafinlar.
- Tag Tafinlar og trametinib på tom mave mindst en time før eller to timer efter et måltid. Skal synkes hele med et helt fyldt glas vand.
- Hvis du glemmer at tage en dosis af Tafinlar eller trametinib, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Erstat ikke glemte doser, og tag blot din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt:
 - Hvis der er mindre end 6 timer til din næste planlagte dosis af Tafinlar, som tages to gange dagligt.
 - Hvis der er mindre end 12 timer til din næste planlagte dosis af trametinib, som tages en gang dagligt.
- Hvis du har taget for meget Tafinlar eller trametinib, skal du straks kontakte lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet. Tag Tafinlar-kapslerne og trametinib-tabletterne med dig, hvis det er muligt. Vis dem om muligt Tafinlar- og trametinib-pakningerne med hver sin indlægsseddel.
- Hvis du får bivirkninger, kan lægen beslutte, at du skal tage en lavere dosis af Tafinlar og/eller trametinib. Tag doserne af Tafinlar og trametinib nøjagtigt efter lægens, sundhedspersonalets eller apotekspersonalets anvisning.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Blødningsproblemer

Tafinlar kan give alvorlige blødningsproblemer, specielt i din hjerne, når det tages i kombination med trametinib. Hvis du oplever unormale tegn på blødning skal du straks kontakte lægen eller sundhedspersonalet. Tegn på blødning kan omfatte:

- hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- ophostning af blod eller blodklumper
- opkastning med blod eller som ligner ”kaffebrums”
- rød afføring eller sort afføring, som kan ligne tjære.

Feber

Det kan give feber hos flere end 1 ud af 10 patienter at tage Tafinlar. **Fortæl det omgående til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får feber (temperatur på 38 °C eller derover) eller hvis du føler, at du er ved at få feber, mens du tager dette lægemiddel.** Lægen vil foretage nogle undersøgelser for at finde ud af, om der er andre årsager til feberen, og behandle problemet.

I nogle tilfælde kan personer med feber få lavt blodtryk og blive svimle. Hvis feberen er alvorlig, kan lægen anbefale, at du stopper med at tage Tafinlar, eller Tafinlar og trametinib, mens de behandler feberen med andre lægemidler. Når feberen er under kontrol, kan lægen anbefale, at du igen starter med at tage Tafinlar.

Hjerteproblemer

Tafinlar kan påvirke, hvor godt dit hjerte pumper blod, når det tages i kombination med trametinib. Der er større sandsynlighed for, at dette påvirker personer, der i forvejen har et hjerteproblem. Det vil løbende blive kontrolleret, om du har hjerteproblemer, mens du tager Tafinlar i kombination med trametinib. Tegn og symptomer på hjerteproblemer omfatter:

- hjertebanken, galopperende hjerte eller uregelmæssige hjerteslag
- svimmelhed
- træthed
- følelse af ørthed
- åndenød
- hævelse i benene.

Fortæl det hurtigst muligt til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer – både hvis de optræder for første gang, eller hvis de bliver værre.

Forandringer i huden

Der er rapporteret tilfælde af alvorlige hudreaktioner hos personer, der tog Tafinlar i kombination med trametinib (hyppigheden er ukendt). Hvis du bemærker noget af følgende:

- rødlige pletter på kroppen, der er cirkulære eller skydeskiveformet med centrale blærer. Askallet hud. Sår i munden, halsen, kønsorganerne og øjnene. Disse alvorlige hududslæt kan være forudgået af feber og influenza-lignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom).
 - Udbredt udslæt, feber og forstørrede lymfeknuder (DRESS-syndrom eller lægemiddel overfølsomhedssyndrom)
- ➔ **stop med at tage medicinen og søg lægehjælp med det samme.**

Patienter, der tager Tafinlar, kan udvikle en anden form for hudkræft, som kaldes *kutant planocellulært karcinom (cuSCC)*. Frekvensen er almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer). Andre kan udvikle en form for hudkræft, som kaldes *basal celle karcinom (BCC)*. Normalt forbliver disse forandringer i huden i et afgrænset område på huden og kan fjernes ved operation, og behandlingen med Tafinlar kan fortsættes uden afbrydelse.

Nogle personer, der tager Tafinlar, kan også få nye melanomer. Disse melanomer fjernes normalt ved operation, og behandlingen med Tafinlar kan fortsættes uden afbrydelse.

Lægen vil undersøge din hud, før du begynder at tage Tafinlar, og herefter undersøge den igen hver måned, mens du tager dette lægemiddel, og i 6 måneder efter at du er stoppet med at tage det. Dette gøres for at holde øje med nye tilfælde af hudkræft.

Lægen vil også tjekke dit hoved, din hals, din mund og dine lymfekirtler og der vil blive foretaget scanning af din brystkasse og maveregionen (kaldet CT-scanning) regelmæssigt. Du vil også få taget blodprøver. Dette foretages for at opdage om andre former for kræft, som fx pladecellekarcinom, udvikles inde i kroppen. En gynækologisk undersøgelse (for kvinder) og en rektal undersøgelse anbefales også før behandlingsstart og ved behandlingens afslutning.

Undersøg regelmæssigt din hud, mens du tager Tafinlar.

Hvis du bemærker følgende:

- en ny vorte
 - øm hud eller en rødlig bule, der bløder eller ikke heler
 - en skønhedsplet, der ændrer størrelse eller farve
- ➔ **Skal du hurtigst muligt fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet** – både hvis de optræder for første gang, eller hvis de bliver værre.

Hudreaktioner (udslæt) kan opstå, når Tafinlar tages i kombination med trametinib. **Tal med lægen**, hvis du får udslæt, mens du tager Tafinlar i kombination med trametinib.

Øjenproblemer

Patienter, der tager Tafinlar alene, kan udvikle et øjenproblem, der kaldes uveitis, hvilket kan ødelægge dit syn, hvis det ikke behandles. Frekvensen er ikke almindelig (op til 1 ud af 100 personer). Frekvensen er almindelig (op til 1 ud af 10 personer) hos patienter, der tager Tafinlar i kombination med trametinib.

Uveitis kan udvikles hurtigt, og symptomerne er:

- røde eller irriterede øjne
 - sløret syn
 - øjensmerter
 - øget lysfølsomhed
 - svævende prikker for øjnene.
- ➔ **Kontakt omgående lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet**, hvis du får disse symptomer.

Tafinlar kan give øjenproblemer, når det tages i kombination med trametinib. Trametinib anbefales ikke, hvis du har eller har haft en blokering af den vene, der fører blodet væk fra øjet (retinal veneokklusion). Lægen vil måske henvise dig til en øjenundersøgelse, før du begynder at tage Tafinlar i kombination med trametinib, og mens du tager det. Lægen vil måske stoppe din behandling med trametinib eller henvise dig til en specialist, hvis du udvikler tegn og symptomer på øjenproblemer, der omfatter:

- synstab
 - røde eller irriterede øjne
 - farvede prikker i dit synsfelt
 - haloer (ser uskarpe konturer omkring genstande)
 - sløret syn
- ➔ **Kontakt straks din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får disse symptomer.**

Det er meget vigtigt at fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet med det samme, hvis du får disse symptomer, især hvis du har et rødt øje med smerter, som ikke bedres hurtigt. Lægen vil måske arrangere, at du kommer til en specialiseret øjenlæge for at få en komplet øjenundersøgelse.

Immunforsvaret

Hvis du samtidig får flere symptomer såsom feber, hævede lymfekirtler, blå mærker eller hududslæt, skal du straks fortælle det til lægen. Det kan være et tegn på en tilstand, hvor immunforsvaret producerer for mange infektionsbekæmpende celler af typen histiocytter og lymfocytter, der kan forårsage forskellige symptomer (såkaldt hæmofagocytisk lymfocytose), se punkt. 2 (hyppighed sjældent).

Bivirkninger hos patienter, der tager Tafinlar alene

Bivirkninger, som du kan få, når du tager Tafinlar alene:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- papillom (en form for hudtumor, som normalt ikke er farlig)
- nedsat appetit
- hovedpine
- hoste
- kvalme, opkastning
- diarré
- fortykkelse af hudens yderste lag
- usædvanligt hårtab eller udtynding af håret
- udslæt
- røde og hævede håndflader, fingre og fodsåler (se ”Forandringer i huden” tidligere i punkt 4)
- ledsmerter, muskelsmerter eller smerter i hænder eller fødder
- feber (se ”Feber” tidligere i punkt 4)
- manglende energi
- kulderystelser
- svaghed

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- hudreaktioner, herunder kutant pladecellekarcinom (en form for hudkræft), vortelignende vækster, stilkevorter (*skin tags*), ukontrolleret hudvækst eller mindre forandringer i huden (basal cellekarcinom), tør hud, kløe eller rød hud, tykke, skællede eller skorpede pletter på huden (aktinisk keratose), sår eller skader på huden, hudrødme, øget følsomhed af huden over for solen
- forstoppelse
- influenzalignende symptomer

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- lavt indhold af fosfat i blodet (hypofosfatæmi)
- højt blodsukker (hyperglykæmi)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- nyt melanom
- allergisk reaktion (overfølsomhed)
- betændelse i øjet (uveitis, se ”Øjenproblemer” tidligere i punkt 4)
- betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) (hvilket giver stærke mavesmerter)
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i fedtlaget under huden (panniculitis)
- nyreproblemer, nyresvigt
- inflammation i nyrene

Bivirkninger, når Tafinlar og trametinib tages sammen

Når du tager Tafinlar og trametinib sammen, kan du få en hvilken som helst af de bivirkninger, der er angivet ovenfor, omend hyppigheden kan ændre sig (hyppigere eller sjældnere).

Du kan også få **yderligere bivirkninger, fordi du tager trametinib** samtidig med Tafinlar.

Fortæl det hurtigst muligt til lægen, hvis du får nogen af disse symptomer – enten for første gang, eller hvis de bliver værre.

Læs også indlægssedlen for trametinib, hvor der er oplysninger om de bivirkninger, du kan få af trametinib.

De bivirkninger, du måske vil få, når du tager Tafinlar i kombination med trametinib, er følgende:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- betændelse i næse og hals
- nedsat appetit
- hovedpine
- svimmelhed
- forhøjet blodtryk (hypertension)
- blødninger forskellige steder på kroppen, som kan være lette eller alvorlige
- hoste
- mavesmerter
- forstoppelse
- diarré
- kvalme, opkastning
- udslæt, tør hud, kløe, hudrødme
- ledsmerter, muskelsmerter eller smerter i hænder eller fødder
- ufrivillige muskelsammentrækninger
- manglende energi, svaghed
- kulderystelser
- hævede hænder eller fødder (perifert ødem)
- feber
- influenzalignende symptomer

Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- unormale blodprøveresultater for leverfunktionen

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion
- hudreaktioner, herunder betændelse i huden (cellulitis), betændelse i hudens hårsække, negleforandringer, såsom forandringer i neglelejet, neglesmerter, betændte og hævede neglebånd, hududslæt med pusfyldte blærer, kutant pladecellekarcinom (en form for hudkræft), papillom (en form for hudtumor, som normalt ikke er farlig), vortelignende vækster, øget følsomhed af huden over for solen (se også "Forandringer i huden" tidligere i punkt 4)
- dehydrering (vand- eller væskemangel)
- sløret syn, synsproblemer, betændelse i øjet (uveitis)
- nedsættelse af hjertets pumpeevne
- lavt blodtryk (hypotension)
- lokal vævshævelse
- åndenød
- mundtørhed
- ømhed eller blærer i munden, betændelse af slimhinder
- aknelignende problemer
- fortykkelse af det ydre hudlag (hyperkeratose), tykke, skællede eller skorpede pletter på huden (aktinisk keratose), sprukken eller revnet hud
- kraftig svedproduktion, nattesved
- usædvanligt hårtab eller udtyndning af håret
- røde, smertefulde hænder og fødder
- betændelse i fedtlaget under huden (panniculitis)
- betændelse af slimhinder
- hævelse af ansigtet

Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver

- lavt antal hvide blodlegemer
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi), blodplader (celler, der hjælper blodet med at størkne) og en type hvide blodlegemer (leukopeni)
- lavt indhold af natrium (hyponatriæmi) eller fosfat (hypofosfatæmi) i blodet
- højt blodsukker
- stigning i kreatinkinase, et enzym, der hovedsageligt findes i hjertet, hjernen og skeletmuskulaturen
- stigning i nogle stoffer (enzymmer), som produceres af leveren

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- fremkomst af ny hudkræft (melanom)
- stilkevorter (*skin tags*)
- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- øjenforandringer, herunder hævelse i øjet forårsaget af udsivning af væske (korioretinopati), løsning af den lysfølsomme membran bagerst i øjet (nethinden) fra dens understøttende lag (nethindeløsning) og hævelse omkring øjnene
- puls, der er under det normale interval og/eller nedsat puls
- inflammation (betændelseslignende tilstand) i lungerne (pneumonitis)
- betændelse i bugspytkirtlen
- inflammation i tarmene (colitis)
- nyresvigt
- inflammation i nyrerne
- inflammatorisk sygdom, der primært påvirker hud, lunger, øjne og lymfeknuder (sarkoidose)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)

- et hul (perforation) i maven eller tarmene

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- inflammation i hjertemusklen (myokarditis), hvilket kan medføre kortåndethed, feber, hjertebanken og brystmerter
- betændt, skællende hud (eksfoliativ dermatitis)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tafinlar indeholder:

- Aktivt stof: dabrafenib. Hver hård kapsel indeholder dabrafenibmesilat svarende til 50 mg eller 75 mg dabrafenib.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat, kolloid silica, rød jernoxid (E172), titandioxid (E171) og hypromellose (E464). Endvidere har kapslerne tryk med sort blæk, der indeholder sort jernoxid (E172), shellac og propylenglycol.

Udseende og pakningsstørrelser

Tafinlar 50 mg hårde kapsler er uigennemsigtige, mørkerøde og påtrykt "GS TEW" og "50 mg".
Tafinlar 75 mg hårde kapsler er uigennemsigtige, mørk pink og påtrykt "GS LHF" og "75 mg".

Beholderne er uigennemsigtige hvide plastikbeholdere med plastiklåg med gevind.

Beholderne indeholder også et tørremiddel bestående af silicagel i en lille cylinderformet beholder. Tørremidlet skal forblive i beholderen og må ikke spises.

Tafinlar 50 mg og 75 mg hårde kapsler fås i pakninger med 28 eller 120 kapsler. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.