

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tafinlar 50 mg hörð hylki

Tafinlar 75 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Tafinlar 50 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 50 mg af dabrafenibi.

Tafinlar 75 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 75 mg af dabrafenibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Tafinlar 50 mg hörð hylki

Ógegnisæ dökkrauð hylki, u.þ.b. 18 mm löng, með „GS TEW“ og „50 mg“ prentað á hylkið.

Tafinlar 75 mg hörð hylki

Ógegnisæ dökkbleik hylki, u.þ.b. 19 mm löng, með „GS LHF“ og „75 mg“ prentað á hylkið.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sortuæxli

Dabrafenib eitt sér eða samhliða trametinibi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum, með BRAF V600-stökkbreytingu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Viðbótarmeðferð (adjuvant) við sortuæxli

Dabrafenib samhliða trametinibi er ætlað til viðbótarmeðferðar (adjuvant) hjá fullorðnum sjúklingum með III. stigs sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eftir algert brottnáam æxlis.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Dabrafenib samhliða trametinibi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer (NSCLC)), með BRAF V600-stökkbreytingu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með dabrafenibi skal hafin af og vera undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Áður en notkun dabrafenibs hefst skal staðfesta BRAF V600-stökkbreytingu í æxli sjúklings með viðurkenndu prófi.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi dabrafenibs hjá sjúklingum með sortuæxli með óstökkbreytt (wild-type) BRAF eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með óstökkbreytt BRAF. Því skal ekki nota dabrafenib hjá sjúklingum með sortuæxli með óstökkbreytt BRAF eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með óstökkbreytt BRAF (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skammtar

Ráðlagður skammtur af dabrafenibi, annaðhvort notuðu einu sér eða samhliða trametinibi, er 150 mg (tvö 75 mg hylki) tvisvar á dag (sem samsvarar 300 mg heildarskammti á dag). Ráðlagður skammtur af trametinibi þegar það er notað samhliða dabrafenibi er 2 mg einu sinni á dag.

Lengd meðferðar

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúklingurinn hefur ekki lengur ávinning af henni eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram (sjá töflu 2). Þegar um er að ræða viðbótarmeðferð við sortuæxli eiga sjúklingar að fá meðferð í 12 mánuði nema sjúkdómurinn taki sig upp að nýju eða óásættanlegar eiturverkanir komi fram.

Skammtar sem gleymist að taka

Ef gleymist að taka skammtinn af dabrafenibi skal ekki taka hann ef minna en 6 klst. eru þar til taka á næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef gleymist að taka skammt af trametinibi, þegar dabrafenib er gefið samhliða trametinibi, skal aðeins taka skammtinn af trametinibi ef meira en 12 klst. eru þar til taka á næsta skammt.

Aðlögun skammta

Tveir styrkleikar fást af dabrafenibhylkjum, 50 mg og 75 mg, til að hægt sé að mæta þörfum við skammtaaðlögun.

Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að grípa til meðferðarhlés, skammtalækkunar eða meðferðarstöðvunar (sjá töflur 1 og 2).

Ekki er mælt með breytingu á skömmtum eða meðferðarhléi vegna aukaverkana sem eru flöguþekjukrabbamein í húð (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) eða nýtt frumsortuæxli (sjá kafla 4.4).

Ekki þarf að breyta skömmtum ef æðahjúpsbólga kemur fram svo lengi sem hægt er að hafa stjórn á bólgunni í auganu með virkri staðbundinni meðferð. Ef æðahjúpsbólgan svarar ekki staðbundinni meðferð í auga skal gera hlé á meðferð með dabrafenibi þar til bólgan í auganu hefur gengið til baka og hefja þá meðferð með dabrafenibi að nýju með lægri skammti sem samsvarar einni skammtalækkun (sjá kafla 4.4).

Ráðleggingar varðandi skammtalækkunir er að finna í töflu 1 og breytingar á skömmtum í töflu 2.

Tafla 1 Ráðleggingar varðandi lækkun skammta

Skammtastærð	Dabrafenib skammtur Notað eitt sér eða ásamt trametinibi	Trametinib skammtur* Einungis þegar notað ásamt dabrafenibi
Upphafsskammtur	150 mg tvisvar á dag	2 mg einu sinni á dag
1. skammtaminnkun	100 mg tvisvar á dag	1,5 mg einu sinni á dag
2. skammtaminnkun	75 mg tvisvar á dag	1 mg einu sinni á dag
3. skammtaminnkun	50 mg tvisvar á dag	1 mg einu sinni á dag

Breytingar á skömmtum dabrafenibs niður fyrir 50 mg tvisvar á dag eru ekki ráðlagðar, hvort sem það er notað eitt sér eða samhliða trametinibi. Breytingar á skömmtum trametinibs niður fyrir 1 mg einu sinni á dag eru ekki ráðlagðar þegar það er notað samhliða dabrafenibi.

*Vísad er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib, Skammtar og lyfjagjöf, varðandi skammtaleiðbeiningar fyrir meðferð með trametinibi einu sér.

Tafla 2 Áætlun um skammtaaðlögun með hliðsjón af stigi aukaverkana (fyrir utan hita)

Stig aukaverkana (CTC)*	Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum af dabrafenibi Notað eitt sér eða samhliða trametinibi
1. eða 2. stig (þolanlegar)	Halðið meðferð áfram og hafið viðeigandi eftirlit.
2. stig (óbærilegar) eða 3. stig	Gerði hlé á meðferð þar til eitruverkanir hafa náð stigi 0 til 1 og lækkið skammtinn um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju.
4. stig	Hættið meðferð varanlega eða gerði hlé á meðferð þar til stigi 0 til 1 er náð og lækkið skammtinn um eitt þrep þegar meðferð er hafin að nýju.

*Alvarleikastig aukaverkana er metið samkvæmt almennum viðmiðunarmörkum fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0)

Þegar náðst hefur virk stjórn á aukaverkunum sjúklingsins má íhuga að hækka skammtinn aftur í sömu þrepum og hann var lækkaður. Skammturinn af dabrafenibi skal ekki fara yfir 150 mg tvisvar á dag.

Hiti

Ef sjúklingur er með $\geq 38^{\circ}\text{C}$ hita á að gera hlé á meðferð (með dabrafenibi sem einlyfjameðferð eða með bæði dabrafenibi og trametinibi þegar þau eru notuð í samsettri meðferð). Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu og veita meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum ef nauðsyn krefur (sjá kafla 4.4). Ef sjúklingur hefur verið einkennalaus í að minnsta kosti 24 klukkustundir á að hefja á ný meðferð með dabrafenibi eða bæði dabrafenibi og trametinibi ef um samsetta meðferð er að ræða, annaðhvort 1) með sama skammti, eða 2) minnka skammt um eitt þrep ef hiti kemur endurtekið upp og/eða ef honum fylgja önnur alvarleg einkenni, þ.m.t. vökvaskortur, lágþrýstingur og nýrnabilun.

Ef eitruverkanir sem tengjast meðferðinni koma fram þegar dabrafenib er notað samhliða trametinibi skal minnka skammta, gera hlé á meðferð eða stöðva meðferð með báðum lyfjunum á sama tíma. Undantekningar þar sem nauðsynlegt er að breyta skömmtum aðeins annars lyfsins eru tilgreindar hér fyrir neðan fyrir æðahjúpsbólgu, illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu (tengist fyrst og fremst dabrafenibi), minnkað útfallsbrot vinstri slegils, sjónubláæðalokun (retinal vein occlusion (RVO)), litþekjulos í sjónhimnu og millivefslungnasjúkdóm/lungnabólgu (pneumonitis) (tengist fyrst og fremst trametinibi).

Undantekningar á skammtabreytingum (þar sem skammtur einungis annars lyfsins er minnkaður) fyrir valdar aukaverkanir

Æðahjúpsbólga

Ekki er þörf á að breyta skömmtum vegna æðahjúpsbólgu svo lengi sem hægt er að hafa stjórn á bólgunni í augunum með virkri staðbundinni meðferð. Ef æðahjúpsbólga svarar ekki staðbundinni augnmeðferð, skal gera hlé á meðferð með dabrafenibi þar til bólgan í augunum er gengin til baka og þá skal hefja meðferð með dabrafenibi að nýju með skammti sem minnkaður hefur verið um eitt skammtaþrep. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi (sjá kafla 4.4).

Illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu

Íhuga skal ávinning og áhættu áður en meðferð með dabrafenibi er haldið áfram hjá sjúklingum með illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS stökkbreytingu. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi.

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.2) varðandi leiðbeiningar um breytingar á skömmtum trametinibs ef dabrafenib er notað samhliða trametinibi og heildarminnkun á útfallsbroti vinstri slegils >10% miðað við grunnildi og útfallsbrotið undir eðlilegum neðri mörkum. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi.

Sjónubláæðalokun og litþekjulos í sjónhimnu (retinal pigment epithelial detachment (RPED))

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.2) varðandi leiðbeiningar um breytingar á skömmtum trametinibs ef sjúklingar greina frá nýjum sjóntruflunum, svo sem skertri miðsjón, þokusýn eða sjóntapi á einhverjum tímamarki meðan á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi stendur. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi fyrir staðfest tilvik sjónubláæðalokunar eða litþekjuloss í sjónhimnu.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.2) varðandi leiðbeiningar um breytingar á skömmtum trametinibs hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi ef grunur er um millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu, þ.m.t. sjúklingum sem fá ný eða ágeng einkenni frá lungum m.a. hósta, mæði, súrefnisskort, fleiðruvökva eða íferðir, þar til klínískar niðurstöður liggja fyrir. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi þegar um er að ræða millivefslungnasjúkdóm eða lungnabólgu.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og ekki er hægt að meta hugsanlega þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Gæta skal varúðar við notkun dabrafenibs hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi þegar það er gefið eitt sér eða samhliða trametinibi.

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir hjá einstaklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og ekki hægt að meta hugsanlega þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2). Helstu brotthvarfsleiðir dabrafenibs og umbrotsefna þess eru með umbrotum í lifur og gallseytingu og útsetning gæti verið aukin hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun dabrafenibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi þegar það er gefið eitt sér eða samhliða trametinibi.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar sem ekki eru af hvíta kynstofninum

Takmörkuðum upplýsingum hefur verið safnað um öryggi og verkun dabrafenibs hjá sjúklingum sem ekki eru af hvíta kynstofninum. Lyfjahvarfagreining þýðis sýndi engan marktækan mun á lyfjahlöfðum dabrafenibs milli sjúklinga af asískum eða hvítum uppruna. Ekki þarf að breyta skömmtum dabrafenibs hjá sjúklingum af asískum uppruna.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammtinn hjá sjúklingum >65 ára.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun dabrafenibs hjá börnum og unglíngum (<18 ára). Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir. Rannsóknir á ungum dýrum hafa sýnt aukaverkanir af völdum dabrafenibs sem ekki hafa komið fram hjá fullorðnum dýrum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Tafínlar er ætlað til inntöku. Gleypa skal hylkin heil með vatni. Þau má ekki tyggja eða opna og ætti ekki að blanda þeim saman við mat eða vökva vegna efnafræðilegs óstöðugleika dabrafenibs.

Mælt er með því að skammturinn af dabrafenibi sé tekinn á svipuðum tíma dag hvern þannig að um það bil 12 klst. líði á milli skammta. Þegar dabrafenib og trametinib eru tekin samhliða skal taka sólarhringskammtinn af trametinibi, sem tekinn er einu sinni á dag, á sama tíma á hverjum degi annaðhvort með morgun- eða kvöldskammtinum af dabrafenibi.

Dabrafenib á að taka að minnsta kosti einni klst. fyrir eða að minnsta kosti 2 klst. eftir máltíð.

Ef sjúklingur kastar upp eftir töku dabrafenibs skal hann ekki taka skammtinn aftur og taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib varðandi upplýsingar um lyfjagjöf við samhliðanotkun með dabrafenibi.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar dabrafenib er gefið samhliða trametinibi verður að leita upplýsinga í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib áður en samhliðameðferð er hafin. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib varðandi nánari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarráðstafanir í tengslum við meðferð með trametinibi.

BRAF V600-próf

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi dabrafenibs hjá sjúklingum með sortuæxli með óstökkbreytt BRAF eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með óstökkbreytt BRAF og því skal ekki nota dabrafenib hjá sjúklingum með sortuæxli með óstökkbreytt BRAF eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með óstökkbreytt BRAF (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi hjá sjúklingum með sortuæxli sem sjúkdómsversnun hefur orðið hjá við fyrri meðferð með BRAF-hemli

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi sem sjúkdómsversnun hefur orðið hjá við fyrri meðferð með BRAF-hemli. Þessar niðurstöður sýna að verkun samhliðameðferðarinnar er minni hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1). Því skal íhuga aðra meðferðarmöguleika áður en samhliðameðferðin er hafin hjá þessu þýði sem áður hefur fengið meðferð með BRAF-hemli. Röðun meðferða eftir sjúkdómsversnun á meðferð með BRAF-hemli hefur ekki verið ákvörðuð.

Nýir illkynja sjúkdómar

Nýir illkynja sjúkdómar, í húð og ekki í húð, geta komið fram þegar dabrafenib er notað eitt sér eða samhliða trametinibi.

Illkynja sjúkdómar í húð

Flöguþekjukrabbamein í húð (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC)

Greint hefur verið frá tilvikum flöguþekjukrabbameins í húð (þ.m.t. hyrni- og þyrnifrumuæxli [keratoacanthoma]) hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi einu sér og samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Í klínísku III. stigs rannsóknunum MEK115306 og MEK116513 hjá sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum, kom flöguþekjukrabbamein í húð fram hjá 10% (22/211) sjúklinga á meðferð með dabrafenibi einu sér og hjá 18% (63/349) sjúklinga á meðferð með vemurafenibi einu sér. Hjá sameinaða öryggisþýðinu með sortuæxli og langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð kom flöguþekjukrabbamein í húð fram hjá 2% (19/1.076) sjúklinga á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Miðgildi tíma þar til fyrsta tilvik flöguþekjukrabbameins í húð greindist í rannsókn MEK115306 var 223 dagar (á bilinu 56 til 510 dagar) hjá þeim sem fengu samhliðameðferð og 60 dagar (á bilinu 9 til 653 dagar) hjá þeim sem fengu meðferð með dabrafenibi einu sér. Í III. stigs rannsókninni BRF115532 (COMBI-AD) á viðbótarmeðferð (adjuvant) við sortuæxli, kom flöguþekjukrabbamein í húð fram hjá 1% (6/435) sjúklinga sem fengu dabrafenib samhliða trametinib samanborið við 1% (5/432) sjúklinga sem fengu lyfleysu. Miðgildi tíma þar til flöguþekjukrabbameinið kom fyrst fram hjá þeim sem fengu samhliðameðferð í rannsókninni á viðbótarmeðferð var um það bil 18 vikur og var 33 vikur hjá hópnnum sem fékk lyfleysu.

Mælt er með húðrannsókn áður en meðferð með dabrafenibi er hafin og mánaðarlega meðan á meðferð stendur og í allt að sex mánuði eftir meðferð við flöguþekjukrabbameini. Halda skal eftirliti áfram í 6 mánuði eftir að meðferð með dabrafenibi er hætt eða þar til önnur æxlishefjandi meðferð er hafin.

Flöguþekjukrabbamein skal fjarlægð af húðinni og dabrafenibmeðferð eða, ef um samhliðameðferð er að ræða, meðferð með dabrafenibi og trametinibi haldið áfram án skammtaáðlögunar. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að láta lækinn strax vita ef ný sár myndast.

Ný frumsortuæxli

Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá nýjum frumsortuæxlum hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi. Þessi tilvik komu fram á fyrstu 5 mánuðum meðferðar með dabrafenibi einu sér í klínískum rannsóknum á sortuæxli, óskurðtæku eða með meinvörpum. Hægt er að meðhöndla ný frumsortuæxli með brotnámi og ekki þarf að breyta meðferð. Hafa skal eftirlit með húðbreytingum eins og lýst er fyrir flöguþekjukrabbamein.

Illkynja sjúkdómar ekki í húð

Í rannsóknum *in vitro* hefur verið sýnt fram á þversagnarkennda virkjun mítógenörvaðs próteínkínasa (MAP-kínasa) sem sendir merki í BRAF-villigerðarfrumum, með RAS stökkbreytingu við útsetningu fyrir BRAF-hemlum. Þetta getur aukið hættu á illkynja æxlum annars staðar en í húð við útsetningu fyrir dabrafenibi (sjá kafla 4.8), þegar RAS stökkbreytingar eru til staðar. Greint hefur verið frá illkynja æxlum í tengslum við RAS í klínískum rannsóknum, bæði með öðrum BRAF-hemli (langvinnt einkyrningahvítblæði og flöguþekjukrabbamein ótengt húð, á höfði og hálsi) og einnig í einlyfjameðferð með dabrafenibi (krabbamein í briskirtli, kirtilkrabbamein í gallrás) og með dabrafenibi samhliða MEK-hemlinum trametinibi (krabbamein í ristli og endaparmi, krabbamein í brisi).

Áður en meðferð er hafin skal skoða höfuð og háls sjúklunga með ítarlegri skoðun á slímhúð í munnholi og þreifingu eitla, auk tölvusneiðmyndar af brjóst-/kviðarholi. Meðan á meðferð stendur skal hafa viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum, sem getur verið m.a. rannsókn á höfði og hálsi á 3 mánaða fresti og tölvusneiðmynd af brjóst-/kviðarholi á 6 mánaða fresti. Mælt er með endaparmsskoðun og grindarholsskoðun fyrir meðferð og við lok hennar eða ef klínískt tilefni er til. Framkvæma skal heildarblóðtalningu og blóðrannsókn eftir því sem klínískt á við.

Íhuga skal ávinning og áhættu áður en dabrafenib er gefið sjúklingum með krabbamein tengt RAS stökkbreytingum eða með sögu um slíkt krabbamein. Ekki þarf að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi.

Eftir að notkun dabrafenibs er hætt skal hafa eftirlit með meðferðartengdum (secondary)/endurkomnum (recurrent) illkynja æxlum sem ekki eru í húð í allt að 6 mánuði eða þar til önnur æxlishefjandi meðferð er hafin. Það sem finnst athugasemjulegt skal meðhöndla samkvæmt klínískum venjum.

Blæðingar

Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingar og banvænar blæðingar, hafa átt sér stað hjá sjúklingum á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi (sjá kafla 4.8). Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.4).

Sjónskerðing

Greint hefur verið frá augnviðbrögðum, þ.m.t. æðahjúpsbólgu, litu- og brárkleggjabólgu og lithimnubólgu í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi einu sér og samhliða trametinibi. Hafa skal reglulegt eftirlit með einkennum tengdum sjón og augum (svo sem breytingum á sjón, ljósnæmi og augnverk) meðan á meðferð stendur.

Ekki þarf að breyta skömmtum svo lengi sem hægt er að hafa stjórn á bólgunni í auganu með virkri staðbundinni meðferð. Ef æðahjúpsbólgan svarar ekki staðbundinni meðferð í auga skal gera hlé á meðferð með dabrafenibi þar til bólgan í auganu hefur gengið til baka og hefja þá meðferð með dabrafenibi að nýju með lægri skammti sem samsvarar einni skammtalækkun. Ekki þarf að breyta skömmtum trametinibs þegar það er notað samhliða dabrafenibi eftir greiningu á æðahjúpsbólgu.

Sjónubláæðalokun og litþekjulos í sjónhimnu getur komið fram þegar dabrafenib er notað samhliða trametinibi. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.4). Ekki þarf að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi eftir greiningu á sjónubláæðalokun eða litþekjulosi í sjónhimnu.

Hiti

Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun dabrafenibs einu sér og samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Hjá 1% sjúklinga í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi einu sér komu fram alvarleg tilvik hita án sýkingar sem voru skilgreind sem hiti ásamt verulegum kuldahrolli, vökvaskorti, lágþrýstingi og/eða bráðri vanstarfsemi nýrna sem ekki er rakin til nýrna (pre-renal) hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi við grunnlínu (sjá kafla 4.8). Þessi alvarlegu tilvik hita án sýkingar komu yfirleitt fram á fyrstu mánuðum meðferðar með dabrafenibi einu sér. Sjúklingar með alvarleg tilvik hita án sýkingar svöruðu vel hléi á skömmtum og/eða skammtaminnkun og stuðningsmeðferð.

Tíðni og alvarleiki hita aukast við samhliðameðferð. Hjá þeim sem fengu samhliðameðferð í rannsókn MEK115306 hjá sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum, var greint frá hita hjá 57% (119/209) sjúklinga og þar af 7% með 3. stig, samanborið við meðferð með dabrafenibi einu sér þar sem 33% (69/211) sjúklinga greindu frá hita og þar af 2% með 3. stig. Í II. stigs rannsókninni BRF113928 hjá sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð jókst tíðni og alvarleiki hita lítillaga þegar dabrafenib var gefið samhliða trametinibi (48%, 3% með 3. stig) samanborið við meðferð með dabrafenibi einu sér (39%, 2% með 3. stig). Í III. stigs rannsókninni BRF115532 á viðbótarmeðferð (adjuvant) við sortuæxli, var tíðni og alvarleiki hita meiri hjá þeim sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi (67%; 6% 3/4. stig) samanborið þá sem fengu lyfleysu (15%; <1% 3. stig).

Hjá sjúklingum með sortuæxli, óskurðtækt eða með meinvörpum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi sem fengu hita kom um það bil helmingur af fyrstu tilvikum hita fram á fyrsta mánuði meðferðar og um það bil þriðjungur sjúklinga fékk 3 eða fleiri tilvik.

Gera skal hlé á meðferð (með dabrafenibi sem einlyfjameðferð, og með bæði dabrafenibi og trametinibi ef um samsetta meðferð er að ræða) ef hiti sjúklings er $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (sjá kafla 5.1). Ef þetta endurtekur sig má einnig gera hlé á meðferð við fyrstu einkenni um hita. Hefja á meðferð með hitalækkandi lyfjum eins og íbúprófeni eða parasetamóli. Íhuga skal notkun barkstera til inntöku í þeim tilvikum sem hitalækkandi lyf reynast ekki fullnægjandi. Meta á sjúklinga með tilliti til teikna og einkenna um sýkingu. Hefja má meðferð á ný þegar hitinn er gengin yfir. Ef hitanum fylgja önnur alvarleg teikn eða einkenni á að hefja meðferð á ný með minni skammti þegar hitinn er gengin yfir og eftir því sem er klínískt viðeigandi (sjá kafla 4.2).

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá skerðingu á útfallsbroti vinstri slegils af völdum samhliðameðferðar dabrafenibs og trametinibs (sjá kafla 4.8). Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.4). Ekki þarf að breyta skömmtum dabrafenibs þegar það er notað samhliða trametinibi.

Nýrnabilun

Nýrnabilun hefur komið fram hjá <1% sjúklinga sem fá meðferð með dabrafenibi einu sér og hjá $\leq 1\%$ sjúklinga á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi. Tilvikin tengdust yfirleitt hita og ofþornun og svöruðu vel skammtahléi og almennri stuðningsmeðferð. Greint hefur verið frá hnúðanýrnabólgu (granulomatous nephritis) (sjá kafla 4.8). Hafa skal reglulegt eftirlit með kreatíníni í sermi meðan á meðferð stendur. Ef kreatínín hækkar getur þurft að gera hlé á meðferð með dabrafenibi eftir því sem klínískt á við. Notkun dabrafenibs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem kreatínín $>1,5$ sinnum eðlileg efri mörk) og því skal gæta varúðar við slíkar aðstæður (sjá kafla 5.2).

Áhrif á lifur

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Mælt er með eftirliti með lifrarstarfsemi á fjögurra vikna fresti í 6 mánuði eftir að meðferð með trametinibi er hafin hjá sjúklingum sem fá meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Eftir það skal hafa eftirlit með lifrarstarfsemi samkvæmt klínískum ábendingum. Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib.

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá blóðþrýstingshækkunum í tengslum við notkun dabrafenibs samhliða trametinibi, hjá sjúklingum með eða án háþrýstings fyrir (sjá kafla 4.8). Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib.

Millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga (pneumonitis)

Greint hefur verið frá lungnabólgu eða millivefslungnasjúkdómi í klínískum rannsóknum á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi. Nánari upplýsingar er að finna í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib. Ef dabrafenib er notað samhliða trametinibi má halda meðferð með dabrafenibi áfram með sama skammti.

Útbrot

Útbrot hafa komið fram hjá um 24% sjúklinga í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Meirihluti þessara tilvika voru á stigi 1 eða 2 og hvorki þurfti að gera hlé á skömmtun né að minnka skammta. Nánari upplýsingar er að finna í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib.

Rákvöðvalýsa

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu hjá sjúklingum sem taka dabrafenib samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Nánari upplýsingar er að finna í kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu hjá <1% sjúklinga á meðferð með dabrafenibi einu sér og samhliða trametinibi í klínískum rannsóknum á sortuæxli, óskurðtæku eða með meinvörpum, og hjá um það til 4% sjúklinga á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi í klínísku rannsókninni á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð. Eitt tilvikið kom fram á fyrsta degi meðferðar með dabrafenibi hjá sjúklingi með sortuæxli með meinvörpum og kom aftur fram eftir að meðferð var hafin aftur með minni skammti. Í rannsókninni á viðbótarmeðferð við sortuæxli, var greint frá brisbólgu hjá <1% (1/435) sjúklinga sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi og engum sem fékk lyfleysu. Strax skal rannsaka óskýrða kviðverki með m.a. mælingum á amýlasi og lípasi í sermi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum þegar meðferð með dabrafenibi er hafin að nýju eftir að brisbólga hefur komið fram.

Segamyndun í djúplægri bláæð (deep vein thrombosis)/lungnasegarek

Lungnasegarek eða segamyndun í djúpbláæðum geta komið fram þegar dabrafenib er notað samhliða trametinibi. Ef sjúklingar fá einkenni lungnasegareks eða segamyndunar í djúpbláæðum, svo sem mæði, brjóstverk eða þota á hand- eða fótleggjum, skulu þeir tafarlaust leita læknaaðstoðar. Stöðva skal meðferð með trametinibi og dabrafenibi endanlega ef um er að ræða lífshættulegt lungnasegarek.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum (severe cutaneous adverse reactions (SCARs)), þar með talið Stevens-Johnson heilkenni og lyfjautbrotum með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða banvæn, meðan á samhliðameðferð með dabrafenibi/trametinibi stóð. Áður en meðferð er hafin skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og að hafa náði eftirlit með húðviðbrögðum. Ef teikn eða einkenni sem benda til alvarlegra húðviðbragða koma fram skal stöðva meðferð með dabrafenibi og trametinibi.

Meltingarfærasjúkdómar

Greint hefur verið frá ristilbólgu og gatmyndun í meltingarfærum, þar með talið banvænum tilvikum, hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (sjá kafla 4.8). Nánari upplýsingar er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.4).

Sarklíki

Tilkynnt hefur verið um tilvik sarklíkis hjá sjúklingum, sem fengu meðferð með dabrafenibi ásamt trametinibi, einkum í húð, lungum, augu og eitlum. Í meirihluta tilvika var meðferð með dabrafenibi og trametinibi haldið áfram. Ef sarklíki greinist skal íhuga viðeigandi meðferð. Mikilvægt er að mistúlka ekki mat á framvindu sarklíkis.

Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

Við notkun lyfsins eftir markaðssetningu hefur komið fram eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (HLH) hjá sjúklingum í meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Gæta skal varúðar þegar dabrafenib er gefið samhliða trametinibi. Hætta skal meðferð með dabrafenibi og trametinibi og hefja meðferð við eitil- og trafrumnageri, ef greining eitil- og trafrumnagers með rauðkornaáti er staðfest.

Áhrif annarra lyfja á dabrafenib

Dabrafenib er hvarfefni CYP2C8 og CYP23A4. Öfluga virkja þessara ensíma skal forðast þegar hægt er, þar sem slík lyf geta skert verkun dabrafenibs (sjá kafla 4.5).

Áhrif dabrafenibs á önnur lyf

Dabrafenib virkjar umbrotsensím, sem getur dregið úr verkun margra algengra lyfja (sjá dæmi í kafla 4.5). Því er nauðsynlegt að fara yfir lyfjanotkun þegar meðferð með dabrafenibi er hafin. Samhliða notkun dabrafenibs og lyfja sem eru viðkvæm hvarfefni ákveðinna umbrotsensíma eða flutningsefna (sjá kafla 4.5) skal almennt forðast ef ekki er hægt að hafa eftirlit með verkun og aðlaga skammta.

Samhliða notkun dabrafenibs og warfaríns minnkar útsetningu fyrir warfaríni. Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með INR þegar dabrafenib er notað samhliða warfaríni og þegar notkun þess er hætt (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun dabrafenibs og digoxíns getur minnkað útsetningu fyrir digoxíni. Gæta skal varúðar og mælt er með viðbótareftirliti með digoxíni þegar digoxín (hvarfefni flutningsefna) er notað samhliða dabrafenibi og þegar notkun dabrafenibs er hætt (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á dabrafenib

Dabrafenib er hvarfefni umbrotsensímanna CYP2C8 og CYP3A4, en virku umbrotsefnin hýdroxý-dabrafenib og desmetýl-dabrafenib eru hvarfefni CYP3A4. Því er líklegt að lyf sem eru öflugir hemlar eða virkjar CYP2C8 og CYP3A4 auki eða minnki þéttni dabrafenibs. Íhuga skal notkun annarra lyfja meðan á notkun dabrafenibs stendur, þegar hægt er. Gæta skal varúðar ef öflugir hemlar (t.d. ketókónazól, gemfíbrózíl, nefazódón, klaritrómýcín, rítónavír, sakvínavír, telitrómýcín, ítrakónazól, vorikónazól, pósakónazól, atazanavír) eru gefnir samtímis dabrafenibi. Forðast skal að gefa dabrafenib samtímis öflugum virkjum (t.d. rifampicíni, fenýtóíni, karbamazepíni, fenóbarbitali eða jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) CYP2C8 eða CYP3A4.

Gjöf 400 mg af ketókónazóli (CYP3A4 hemli) einu sinni á dag, ásamt 75 mg af dabrafenibi tvisvar á dag, leiddi til 71% stækkunar á AUC fyrir dabrafenib og 33% hækkunar á C_{max} dabrafenibs samanborið við gjöf 75 mg af dabrafenibi einu sér tvisvar á dag. Samtímis gjöf leiddi til stækkunar á AUC fyrir hýdroxý-dabrafenib (82%) og desmetýl-dabrafenib (68%). AUC fyrir karboxý-dabrafenib minnkaði um 16%.

Gjöf 600 mg af gemfíbrózíli (CYP2C8 hemli) tvisvar á dag, ásamt 75 mg af dabrafenibi tvisvar á dag, leiddi til 47% stækkunar á AUC fyrir dabrafenib en breytti ekki C_{max} fyrir dabrafenib samanborið við gjöf 75 mg af dabrafenibi einu sér tvisvar á dag. Gemfíbrózíl hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á altæka útsetningu fyrir umbrotsefnum dabrafenibs ($\leq 13\%$).

Gjöf 600 mg af rifampicíni (CYP3A4/CYP2C8 virkir) einu sinni á dag ásamt 150 mg af dabrafenibi tvisvar á dag leiddi til minnkunar á C_{max} (27%) og AUC (34%) fyrir endurtekna skammta dabrafenibs. Engin mikilvæg breyting á AUC kom fram fyrir hýdroxý-dabrafenib. AUC fyrir karboxý-dabrafenib jókst um 73% og AUC fyrir desmetýl-dabrafenib minnkaði um 30%.

Samhliðanotkun endurtekinna skammta af 150 mg af dabrafenibi tvisvar á dag og rabeprazols, sem hækkar pH gildi, 40 mg einu sinni á dag leiddi til 3% aukningar á AUC og 12% minnkunar á C_{max} fyrir dabrafenib. Þessar breytingar á AUC og C_{max} fyrir dabrafenib eru ekki taldar klínískt mikilvægar. Ekki er búist við því að lyf sem breyta pH gildi í efri hluta meltingarvegur (t.d. prótónupumpuhemlar, H₂-viðtakablokkar, sýrubindandi lyf) dragi úr aðgengi dabrafenibs.

Áhrif dabrafenibs á önnur lyf

Dabrafenib virkjar ensím og eykur nýmyndun umbrotsensíma þ.m.t. CYP3A4, CYP2Cs og CYP2B6 og getur aukið nýmyndun flutningsefna. Þetta lækkar plasmáþéttni lyfja sem umbrotin eru af þessum ensímum og getur haft áhrif á flutning sumra lyfja. Lækkun á plasmáþéttni getur valdið tapi eða skerðingu á klínískum áhrifum þessara lyfja. Einnig er hætta á aukinni myndun virkra umbrotsefna þessara lyfja. Ensím sem geta virkjast eru m.a. CYP3A í lifur og meltingarvegi, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og UGTs (glúkúróníðtengiensiím). Pgp flutningspróteinið getur einnig virkjast auk annarra flutningsefna, t.d. MRP-2. Virkjun OATP1B1/1B3 og BCRP er ólíkleg byggt á niðurstöðum úr klínískri rannsókn með rosuvastatíni.

Dabrafenib olli skammtaháðum hækkunum á CYP2B6 og CYP3A4 *in vitro*. Í klínískri rannsókn á milliverkunum lækkaði C_{max} fyrir midazólám (hvarfefni CYP3A4) við inntöku um 47% og AUC minnkaði um 65%, við samtímis gjöf endurtekinna skammta af dabrafenibi.

Gjöf 150 mg af dabrafenibi tvisvar á dag og warfaríns leiddi til minnkunar á AUC fyrir S-warfarín um 37% og R-warfarín um 33% samanborið við gjöf warfaríns eins sér. C_{max} S-warfaríns hækkaði um 18% og R-warfaríns um 19%.

Búist er við milliverkunum við mörg lyf sem hverfa brott með umbrotum eða virkum flutningi. Ef verkun þeirra er mjög mikilvæg fyrir sjúklinginn og ekki er auðvelt að aðlaga skammta samkvæmt eftirliti með verkun eða þéttni í plasma, skal forðast þessi lyf eða gæta varúðar við notkun þeirra. Hættan á lifrarskaða eftir gjöf parasetamóls er talin vera meiri hjá sjúklingum í samhliða meðferð með lyfjum sem virkja ensím.

Búist er við að mikill fjöldi lyfja verði fyrir áhrifum; þó áhrif milliverkunarinnar geti verið mismikil. Lyfjaflokkar sem geta orðið fyrir áhrifum eru m.a., en takmarkast ekki við:

- Verkjalyf (t.d. fentanyl, metadón)
- Sýklalyf (t.d. klaritromýcín, doxýcýklín)
- Krabbameinslyf (t.d. kabazitaxel)
- Segavarnarlyf (t.d. acenokúmaról, warfarín, sjá kafla 4.4)
- Flogaveikilyf (t.d. karbamazepín, fenýtóín, primidon, valpróínsýra)
- Geðrofslyf (t.d. halóperidól)
- Kalsíumgangalokar (t.d. diltíazem, felódipín, níkardipín, nífedipín, verapamíl)
- Hjartaglykósíðar (t.d. digoxín, sjá kafla 4.4)
- Barksterar (t.d. dexametasón, metýlprednisólón)
- HIV veirulyf (t.d. amprenavír, atazanavír, darúnnavír, delavirdín, efavírenz, fosamprenavír, indínnavír, lópínnavír, nelfínnavír, sakvínnavír, tipranavír)
- Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormóna (sjá kafla 4.6)
- Svefnlyf (t.d. díazepam, midazólám, zolpidem)
- Ónæmisbælandi lyf (t.d. ciclosporín, takrólímus, sírolímus)
- Statín sem umbrotin eru af CYP3A4 (t.d. atorvastatín, simvastatín)

Virkjun kemur líklega fram eftir 3 daga við endurtekna skömmtun dabrafenibs. Þegar notkun dabrafenibs er hætt dregur hægt úr virkjuninni, þéttni viðkvæmra hvarfefna CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19, UDP-glúkúrónósýltransferasa (UGT) og flutningsefna (t.d. Pgp eða MRP-2) getur hækkað og hafa skal eftirlit með eiturverkunum hjá sjúklingum og aðlaga getur þurft skammta þessara lyfja.

In vitro byggir hindrun dabrafenibs á CYP3A4 á verkunarhætti. Því getur skammvinn hindrun á CYP3A4 komið fram á fyrstu dögum meðferðarinnar.

Áhrif dabrafenibs á efnaflutningskerfi

Dabrafenib er *in vitro* hemill á lífræna anjónaflutningsfjölpeptíðin (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 og BCRP hjá mönnum. Eftir samtímis gjöf staks skammts af rosuvastatíni (OATP1B1, OATP1B3 og BCRP hvarfefni) með endurteknum 150 mg skammti af dabrafenibi tvisvar sinnum á sólarhring hjá 16 sjúklingum, jókst C_{max} fyrir rosuvastatín 2,6-falt en aftur á móti breyttist AUC einungis lítillega (7% aukning). Aukið C_{max} fyrir rosuvastatín er ekki líklegt til að hafa klíniska þýðingu.

Samhliðameðferð með trametinibi

Samhliðanotkun endurtekkinna skammta trametinibs 2 mg einu sinni á dag og dabrafenibs 150 mg tvisvar á dag olli engum klínískt mikilvægum breytingum á C_{max} og AUC fyrir trametinib eða dabrafenib þar sem C_{max} fyrir dabrafenib jókst um 16% og AUC um 23%. Smávægileg minnkun á aðgengi trametinibs, sem samsvarar minnkun á AUC um 12%, var áætluð þegar trametinib er gefið samhliða dabrafenibi, sem virkjar CYP3A4, með lyfjahvarfagreiningu á þýði.

Þegar dabrafenib er notað samhliða trametinibi er vísað í leiðbeiningar um milliverkanir lyfja í köflum 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir dabrafenib og trametinib.

Áhrif fæðu á dabrafenib

Sjúklingar skulu taka dabrafenib eitt sér eða samhliða trametinibi a.m.k. einni klukkustund fyrir eða tveimur klukkustundum eftir máltíð vegna áhrifa fæðu á frásog dabrafenibs (sjá kafla 5.2).

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga tegund getnaðarvarna meðan á meðferð stendur og í 2 vikur eftir að meðferð með dabrafenibi lýkur og í 16 vikur eftir síðasta skammt af trametinibi þegar það er gefið samhliða dabrafenibi. Dabrafenib getur dregið úr virkni hormónagetnaðarvarna til inntöku og allra altækra hormónagetnaðarvarna og skal nota aðra tegund örugggra getnaðarvarna (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dabrafenibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun og eiturverkanir á þroska fósturvísis-fósturs, þ.m.t. vansköpunarvaldandi áhrif (sjá kafla 5.3). Ekki skal gefa þunguðum konum dabrafenib nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Ef kona verður þunguð meðan hún tekur dabrafenib skal upplýsa hana um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Nánari upplýsingar varðandi samhliðanotkun með trametinibi er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib (sjá kafla 4.6).

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort dabrafenib skilst út í brjóstamjólk. Vegna þess að mörg lyf skiljast út í brjóstamjólk er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta eigi brjóstagjöf eða notkun dabrafenibs, með hliðsjón af ávinningi af brjóstagjöf fyrir barnið og meðferð fyrir móðurina.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun dabrafenibs eins sér eða samhliða trametinibi hjá mönnum. Dabrafenib getur skert frjósemi hjá körlum og konum þar sem aukaverkanir á æxlunarfæri karl- og kvendýra hafa komið fram hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Upplýsa skal karla á meðferð með dabrafenibi einu sér eða samhliða trametinibi um hugsanlega hættu á skertri sæðismyndun, sem getur verið óafturkræf. Sjá samantekt á eiginleikum trametinib (SmPC) (sjá kafla 4.6) þegar það er notað samhliða trametinibi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dabrafenib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur dabrafenibs við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar og hreyfi- og skilvitlegrar færni. Benda skal sjúklingum á mögulega þreytu og augnvandamál sem geta haft áhrif á þessar athafnir.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir aukaverkanir

Öryggi meðferðar með dabrafenibi er byggt á upplýsingum frá sameinaða öryggisþýðinu úr fimm klínískum rannsóknum, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 og BRF112680, sem 578 sjúklingar með óskurðtækt sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eða með meinvörpum, sem fengu meðferð með dabrafenibi 150 mg tvisvar á dag, tóku þátt í. Algengustu aukaverkanirnar (tíðni $\geq 15\%$) sem greint var frá við notkun dabrafenibs voru siggmein, höfuðverkur, hiti, liðverkir, þreyta, ógleði, totuvarta, hárlós, útbrot og uppköst.

Lagt hefur verið mat á öryggi dabrafenibs samhliða trametinibi hjá sameinaða öryggisþýðinu sem var 1076 sjúklingar með óskurðtækt sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eða með meinvörpum, III. stigs sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eftir algert brotnám æxlis (viðbótarmeðferð) og langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð sem fékk meðferð með dabrafenibi 150 mg tvisvar á dag og trametinibi 2 mg einu sinni á dag. Af þessum sjúklingum fengu 559 meðferð með báðum lyfjunum samhliða við sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu í tveimur slembuðum III. stigs klínískum rannsóknum, MEK115306 (COMBI-d) og MEK116513 (COMBI-v), 435 fengu meðferð með báðum lyfjunum samhliða sem viðbótarmeðferð við III. stigs sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu eftir algert brotnám æxlis í slembuðu III. stigs rannsókninni BRF115532 (COMBI-AD) og 82 fengu meðferð með báðum lyfjunum samhliða við lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð með BRAF V600-stökkbreytingu í II. stigs rannsókn BRF113928 með mörgum hópum (multi-cohort) og án slembiröðunar (sjá kafla 5.1)

Algengustu aukaverkanir (tíðni $\geq 20\%$) við meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi voru: hiti, þreyta, ógleði, kuldahrollur, höfuðverkur, niðurgangur, uppköst, liðverkir og útbrot.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tengjast dabrafenibi, sem fengnar eru úr klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu, eru taldar upp hér að neðan fyrir meðferð með dabrafenibi einu sér (tafla 3) og dabrafenibi samhliða trametinibi (tafla 4). Aukaverkanir eru taldar upp hér að neðan samkvæmt MedDRA líffærakerfi eftir tíðni samkvæmt eftirfarandi venju: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Aukaverkanir við meðferð með dabrafenibi einu sér

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkanir
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Mjög algengar	Totuvarta
	Algengar	Flöguþekjukrabbamein í húð
		Ellivörtur
		Húðsepi
Sjaldgæfar	Grunnfrumukrabbamein	
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Nýtt frumsortuæxli
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Ofnæmisviðbrögð
	Algengar	Minnkuð matarlyst
		Lækkun fosfats í blóði
Taugakerfi	Algengar	Of hár blóðsykur
Augu	Mjög algengar	Höfuðverkur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Æðahjúpsbólga
Meltigarfæri	Mjög algengar	Hósti
		Ógleði
		Uppköst
	Algengar	Niðurgangur
Sjaldgæfar	Hægðatregða	
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Brisbólga
		Siggmein
		Hárlos
		Útbrot
	Algengar	Handa- fótaheilkenni
		Þurr húð
		Kláði
		Geislunarhyrning (actinic keratosis)
		Húðbreyting
		Roðapöt
Sjaldgæfar	Ljósnaemi	
Fituvefsbólga (panniculitis)		
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir
		Vöðvaverkir
		Verkir í útlím
Nýru og þvaggfæri	Sjaldgæfar	Nýrnabilun, bráð nýrnabilun
		Nýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti
		Preyta
		Kuldahrollur
		Þröttleysi
Algengar	Inflúensulík veikindi	

Tafla 4 Aukaverkanir við meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi

Líffæraflokkur	Tíðni (öll stig)	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoxsbólga
	Algengar	Þvagfærasýking
		Húðbeðsbólga
		Hárslíðursbólga
		Naglgerðisbólga
		Graftarbóluútbrot
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar	Flöguþekjukrabbamein í húð ^a
		Totuvörtur ^b
		Ellivörtur (seborrhoeic keratosis)
	Sjaldgæfar	Ný frumsortuæxli ^c
		Húðsepar
Blóð og eitlar	Algengar	Daufkyrningafæð
		Blóðleysi
		Blóðflagnafæð
		Hvítrumnafæð
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi ^d
		Sarklíki
	Mjög sjaldgæfar	Eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti (HLH)
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Vökvaskortur
		Blóðnatríumlækkun
		Blóðfosfatlækkun
		Blóðsykurshækkun
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
		Sundl
Augu	Algengar	Þokusýn
		Sjónskerðing
		Æðahjúpsbólga
	Sjaldgæfar	Æðu- og sjónukvilli
		Sjónulos
		Bjúgur umhverfis augu
Hjarta	Algengar	Minnkað útfallsbrot
	Sjaldgæfar	Hægtaktur
	Tíðni ekki þekkt	Hjartavöðvabólga
Æðar	Mjög algengar	Hábrýstingur
		Blæðing ^e
	Algengar	Lágbrýstingur
		Vessabjúgur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Mæði
	Sjaldgæfar	Lungnabólga (pneumonitis)

Meltingarfæri	Mjög algengar	Kviðverkir ^f
		Hægðatregða
		Niðurgangur
		Ógleði
		Uppköst
	Algengar	Munnþurrkur
		Munnbólga
	Sjaldgæfar	Brisbólga
Ristilbólga		
Mjög sjaldgæfar	Gatmyndun í meltingarfærum	
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Þurr húð
		Kláði
		Útbrot
		Roðapot ^g
	Algengar	Húðbólga sem líkist þrymlabólum
		Geislunarhyrning (actinic keratosis)
		Aukin svítamyndun á nóttunni
		Siggmein (hyperkeratosis)
		Hárlos
		Handa- fótaheilkenni
		Sár á húð
		Ofsvitnun
		Spikfellsbólga (panniculitis)
		Sprungur í húð
		Ljósnaemi
	Tíðni ekki þekkt	Stevens-Johnson heilkenni
		Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
		Útbreidd skinnflagningsbólga
	Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar
Vöðvaverkir		
Verkir í útlimum		
Vöðvakrampar ^h		
Nýru og þvægfæri	Sjaldgæfar	Nýrnabilun
		Nýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
		Kuldahrollur
		Þróttleysi
		Þjúgur á útlimum
		Hiti
		Flensulík veikindi
	Algengar	Bólga í slímhúð
		Þjúgur í andliti

Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun alanín amínótransferasa
		Hækkun aspartat amínótransferasa
	Algengar	Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði
		Hækkun gamma-glutamyltransferasa
		Hækkun kreatínkínasa í blóði

^a Flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC): flöguþekjukrabbamein, flöguþekjukrabbamein í húð, flöguþekjukrabbamein á upprunalegum stað (*in situ*) (Bowens sjúkdómur) og hyrni- og þyrnifrumuæxli

^b Totuvörtur, totuvörtur á húð

^c Illkynja sortuæxli, illkynja sortuæxli með meinvörpum og flæðimein (superficial spreading melanoma) af III. stigi

^d Þar með talið lyfjaofnæmi

^e Blæðingar frá ýmsum stöðum, þ.m.t. innankúpublæðing og banvæn blæðing

^f Verkur í efri hluta kviðar og í neðri hluta kviðar

^g Roðarþot, útbreidd roðarþot

^h Vöðvakrampar, stirðleiki í beinagrindarvöðvum

Lýsing á völdum aukaverkunum

Flöguþekjukrabbamein í húð (*cutaneous squamous cell carcinoma*)

Við meðferð með dabrafenibi einu sér í rannsókn MEK115306 kom flöguþekjukrabbamein í húð (þ.m.t. þau sem eru flokkuð sem góðkynja hyrni- og þyrnifrumuæxli (keratoacanthoma) eða blandaðar undirgerðir slíkra æxla) fram hjá 10% sjúklinga og um það bil 70% tilvikanna komu fram á fyrstu 12 vikum meðferðar, en miðgildi tíma að framkomu einkenna var 8 vikur. Hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi fengu 2% sjúklinganna flöguþekjukrabbamein í húð og komu tilvikin seinna fram en við meðferð með dabrafenibi einu sér, með miðgildi tíma að framkomu einkenna 18-31 vika. Allir sjúklingarnir sem fengu meðferð með dabrafenibi einu sér eða samhliða trametinibi sem fengu flöguþekjukrabbamein í húð héldu meðferð áfram án skammtaaðlögunar.

Ný frumsortuæxli

Greint hefur verið frá nýjum frumsortuæxlum í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi einu sér og samhliða trametinibi við sortuæxli. Tilvikin voru meðhöndluð með brotnámi og þurfti ekki að gera breytingar á meðferð (sjá kafla 4.4). Ekki var greint frá nýjum frumsortuæxlum í II. stigs rannsókninni á lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð (BRF113928).

Illkynja æxli sem ekki eru í húð

Virkjun merkjasendinga MAP-kínasa í BRAF-villigerðarfrumum sem útsettar eru fyrir BRAF-hemlum, getur aukið hættu á illkynja æxlum annars staðar en í húð, þ.m.t. þeim sem hafa RAS stökkbreytingu (sjá kafla 4.4). Greint var frá illkynja æxlum ekki í húð hjá 1% (6/586) sjúklinga hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með dabrafenibi einu sér og <1% (8/1.076) sjúklinga hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi. RAS-knúin illkynja æxli hafa komið fram við notkun dabrafenibs eins sér og samhliða trametinibi. Hafa skal viðeigandi klínískt eftirlit með sjúklingum.

Blæðingar

Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingar og banvænar blæðingar hafa átt sér stað hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib.

Minnkað útfallsbrot vinstri slegils/starfstruflun í vinstri slegli

Greint hefur verið frá minnkuðu útfallsbroti vinstri slegils hjá 6% (65/1.076) sjúklinga í sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Flest tilvikin voru einkennalaus og gengu til baka. Sjúklingar með útfallsbrot vinstri slegils undir skilgreindum neðri mörkum eðlilegra gilda voru ekki teknir inn í klínískar rannsóknir með dabrafenibi. Gæta skal varúðar við notkun dabrafenibs samhliða trametinibi hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta skert starfsemi vinstri slegils. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib.

Hiti

Greint hefur verið frá hita í klínískum rannsóknum á notkun dabrafenibs eins sér og samhliða trametinibi. Tíðni og alvarleiki hita aukast við samhliðameðferð (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum sem fengu dabrafenib samhliða trametinibi og fengu hita, kom um það bil helmingur af fyrstu tilvikum hita fram á fyrsta mánuði meðferðar og um það bil einn-þriðji sjúklinganna fékk 3 eða fleiri tilvik. Hjá 1% sjúklinga sem fengu meðferð með dabrafenibi einu sér hjá sameinaða öryggisþýðinu var alvarlegur hiti án sýkingar skilgreindur sem hiti ásamt verulegum kuldahrolli, vökvaskorti, lágþrýstingi og/eða bráðri vanstarfsemi nýrna sem ekki er rakin til nýrna (pre-renal) hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi við grunnlínu. Þessi alvarlegu tilvik hita án sýkingar komu yfirleitt fram á fyrsta mánuði meðferðar. Sjúklingar með alvarleg tilvik hita án sýkingar svöruðu vel hléi á skömmtum og/eða skammtaminnkun og stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Aukaverkanir á lifur

Greint hefur verið frá aukaverkunum á lifur í klínískum rannsóknum á meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir trametinib.

Háþrýstingur

Greint hefur verið frá blóðþrýstingshækkunum í tengslum við notkun dabrafenibs samhliða trametinibi, hjá sjúklingum með eða án háþrýstings fyrir. Mæla skal blóðþrýsting í upphafi og hafa eftirlit með honum meðan á meðferð stendur, ásamt hefðbundinni blóðþrýstingslækkandi meðferð ef við á.

Liðverkir

Mjög algengt var að greint væri frá liðverkjum hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með dabrafenibi einu sér (25%) og samhliða trametinibi (25%), þó verkirnir væru yfirleitt á alvarleikastigi 1 eða 2. 3. stig kom sjaldan fyrir (<1%) og aldrei var greint frá 4. stigi.

Lækkun fosfats í blóði

Algengt var að greint væri frá lækkun fosfats í blóði hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með dabrafenibi einu sér (7%) og dabrafenibi samhliða trametinibi (4%). Það skal tekið fram að u.þ.b. helmingur þessara tilvika við meðferð með dabrafenibi einu sér (4%) og $\leq 1\%$ við samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi voru á alvarleikastigi 3.

Brisbólga

Greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum á meðferð með dabrafenibi einu sér og samhliða trametinibi. Strax skal rannsaka óútskýrða kviðverki, m.a. mæla amýlasa og lípasa í sermi. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum þegar meðferð með dabrafenibi er hafin aftur eftir brisbólgu (sjá kafla 4.4).

Nýrnabilun

Nýrnabilun vegna hita í tengslum við blóðnituraukningu sem ekki er rakin til nýrna (pre-renal) eða hnúðanýrnabólgu (granulomatous nephritis) hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (skilgreind sem kreatínín $>1,5$ x eðlileg efri mörk). Gæta skal varúðar við þessar aðstæður (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

22% af heildarfjölda sjúklinga hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með dabrafenibi einu sér (n=578) voru 65 ára eða eldri, 6% voru 75 ára eða eldri. Í samanburði við yngri sjúklinga fengu fleiri einstaklingar ≥ 65 ára aukaverkanir sem leiddu til lækkunar á skömmtum rannsóknarlyfsins (22% samanborið við 12%) eða meðferðarhlés (39% samanborið við 27%). Auk þess fengu eldri sjúklingar alvarlegri aukaverkanir en yngri sjúklingar (41% samanborið við 22%). Enginn almennur munur á verkun kom fram á milli eldri og yngri einstaklinga.

Hjá sameinaða öryggisþýðinu sem fékk meðferð með dabrafenibi samhliða trametinibi (n=1.076) voru 265 sjúklingar (25%) ≥ 65 ára; 62 sjúklingar (6%) voru ≥ 75 ára. Hlutfall sjúklinga sem fékk aukaverkanir var svipað hjá þeim sem voru < 65 ára og þeim sem voru ≥ 65 ára í öllum klínískum rannsóknum. Sjúklingar ≥ 65 ára voru líklegri til að fá alvarlegar aukaverkanir og aukaverkanir sem leiddu til þess að hætta þurfti meðferð með lyfinu endanlega, minnka þurfti skammta eða gera hlé á meðferð en þeir sem voru < 65 ára.

Samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi hjá sjúklingum með meinvörp í heila

Lagt hefur verið mat á öryggi og verkun samhliðameðferðar með dabrafenibi og trametinibi í opinni, II. stigs rannsókn með mörgum hópum (multi-cohort) hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu sem myndað hefur meinvörp í heila. Upplýsingarnar um öryggi sem komu fram hjá þessum sjúklingum virðast vera í samræmi við samþættu upplýsingarnar um öryggi fyrir samhliðameðferðina.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sértæk meðferð er til við ofskömmun dabrafenibs. Ef ofskömmun verður skal sjúklingur fá einkennabundna meðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemlar, BRAF-hemlar, ATC-flokkur: L01EC02

Verkunarháttur

Dabrafenib er RAF-kínasahemill. Æxlismyndandi stökkbreytingar á BRAF valda óskilyrtri virkjun RAS/RAF/MEK/ERK-ferilsins. BRAF stökkbreytingar hafa verið greindar í hárrí tíðni í sértækum krabbameinum, m.a. um 50% sortuæxla. Algengasta BRAF stökkbreytingin er V600E, sem svarar til um 90% af BRAF-stökkbreytingum sem fundist hafa í sortuæxlum.

Forklínískar upplýsingar úr lífefnafræðilegum prófum sýndu fram á að dabrafenib hindrar BRAF-kínasa með virkjandi stökkbreytingu í tákni 600 (tafla 5).

Tafla 5 Kínasahamlandi virkni dabrafenibs gegn RAF-kínösum

Kínasi	Hömlunarpéttni 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib bældi neðanvert (downstream) lífmerki tengt lyfhrifum (fosfórtengt ERK) og hindraði vöxt í frumum með BRAF V600-stökkbreytingu í frumulínum sortuæxla, *in vitro* og í dýralíkönum.

Hjá einstaklingum með sortuæxli, jákvæð fyrir BRAF V600-stökkbreytingu, hindraði gjöf dabrafenibs fosfórtengt ERK í æxli, miðað við grunnildi

Samhliðameðferð með trametinibi

Trametinib er afturkræfur, mjög sértækur, stýrilnæmur (allosteric) hemill á virkjun kínasa 1 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK 1)) og MEK 2 og kínasavirkni. MEK-prótein eru hlutar utanfrumuboðefnistengds kínasaferlis (ERK). Trametinib og dabrafenib hamla tveimur kínösum í þessum ferli, MEK og RAF og þar með veitir samsetning þeirra samhliða hömlun á ferilinn. Samsetning dabrafenibs og trametinibs hefur sýnt verkun gegn æxlum á sortuæxlisfrumulínur með BRAF V600-stökkbreytingu *in vitro* og seinkar framkomu ónæmis *in vivo* á ósamgena græðlingum sortuæxlis með BRAF V600-stökkbreytingu.

Greining BRAF-stökkbreytinga

Áður en notkun dabrafenibs eða samhliða trametinibi hefst skal staðfesta BRAF V600-stökkbreytingu í æxli sjúklings með viðurkenndu prófi. Í II. og III. stigs klínískum rannsóknum var, við skimun fyrir þátttökuhæfni, krafist miðlægra prófana fyrir BRAF V600-stökkbreytingu með notkun BRAF-stökkbreytingarprófs á nýjasta æxlissýninu sem fáanlegt var. Frumæxli eða æxli úr meinvarpi voru athuguð með prófi eingöngu til notkunar við rannsóknir (investigational use only assay, IUO). IUO er samsætusértækt pólýmerasakeðjuhvarf (PCR) gert á DNA sem er einangrað úr æxlisvef, sem er fixeraður í formalíni og steypur í paraffín (FFPE-vefur). Prófið var sérstaklega hannað til að aðgreina stökkbreytingarnar V600E og V600K. Eingöngu sjúklingar með æxli jákvæð gagnvart BRAF-stökkbreytingunum V600E eða V600K voru hæfir til þátttöku í rannsókninni.

Síðan voru sýni allra sjúklinga endurprófuð með viðurkennda bioMerieux (bMx) THxID BRAF-prófinu, sem er CE-merkt. bMx THxID BRAF-prófið er samsætusértækt pólýmerasakeðjuhvarf gert á DNA sem einangrað er úr FFPE-æxlisvef. Prófið var hannað til að greina BRAF-stökkbreytingarnar V600E og V600K af mikilli næmni (niður í 5% V600E- og V600K-raðir í bakgrunni villigerðarraðar með notkun DNA úr FFPE-vef). Forklínískar og klínískar rannsóknir með afturskyggni tvístefnu Sanger-raðgreiningu hafa sýnt að prófið greinir einnig sjaldgæfari BRAF-stökkbreytingarnar V600D og V600E/K601E, með minni næmni. Af sýnunum úr forklínísku og klínísku rannsóknunum (n=876), sem voru jákvæð gagnvart stökkbreytingu samkvæmt THxID BRAF-prófinu og voru síðan greind með viðmiðunaraðferðinni, reyndist sértækni prófsins vera 94%.

Verkun og öryggi

Sortuæxli, óskurðtæk eða með meinvörpum

- Dabrafenib samhliða trametinibi

Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið meðferð

Verkun og öryggi ráðlagðs skammts af trametinibi (2 mg einu sinni á dag) samhliða dabrafenibi (150 mg tvisvar á dag) til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sortuæxli, óskurðtæk eða með meinvörpum, með BRAF V600-stökkbreytingu, var rannsakað í tveimur III. stigs rannsóknum og einni I./II. stigs stuðningsrannsókn.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 var III. stigs, slembuð, tvíblinduð rannsókn þar sem borin var saman samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi og meðferð með dabrafenibi og lyfleysu sem fyrsta meðferð hjá sjúklingum með sortuæxli í húð með BRAF V600E/K-stökkbreytingu, óskurðtækt (stig IIIC) eða með meinvörpum (stig IV). Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sjúkdóms (progression free survival (PFS)), með mikilvæga aukaendapunktinn heildarlifun. Einstaklingarnir voru flokkaðir eftir magni laktatdehýdrógenasa (> efri mörk eðlilegra gilda samanborið við ≤ eðlileg efri mörk) og BRAF stökkbreytingu (V600E samanborið við V600K).

Samtals 423 einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort samhliðameðferðina (N=211) eða dabrafenib (N=212). Flestir einstaklingarnir voru af hvíta kynstofninum (>99%) og karlar (53%), miðgildi aldurs var 56 ár (28% voru ≥65 ára). Meirihluti einstaklinganna var með sjúkdóm á stigi IVM1c (67%). Flestir einstaklingarnir voru með laktatdehýdrógenasa ≤ eðlileg efri mörk (65%). Staða ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnikvarða var 0 (72%) og sjúkdómur í innyflum (73%) við grunnlínu. Meirihluti einstaklinganna var með BRAF V600E-stökkbreytingu (85%). Einstaklingar með meinvörp í heila voru ekki teknir inn í rannsóknina.

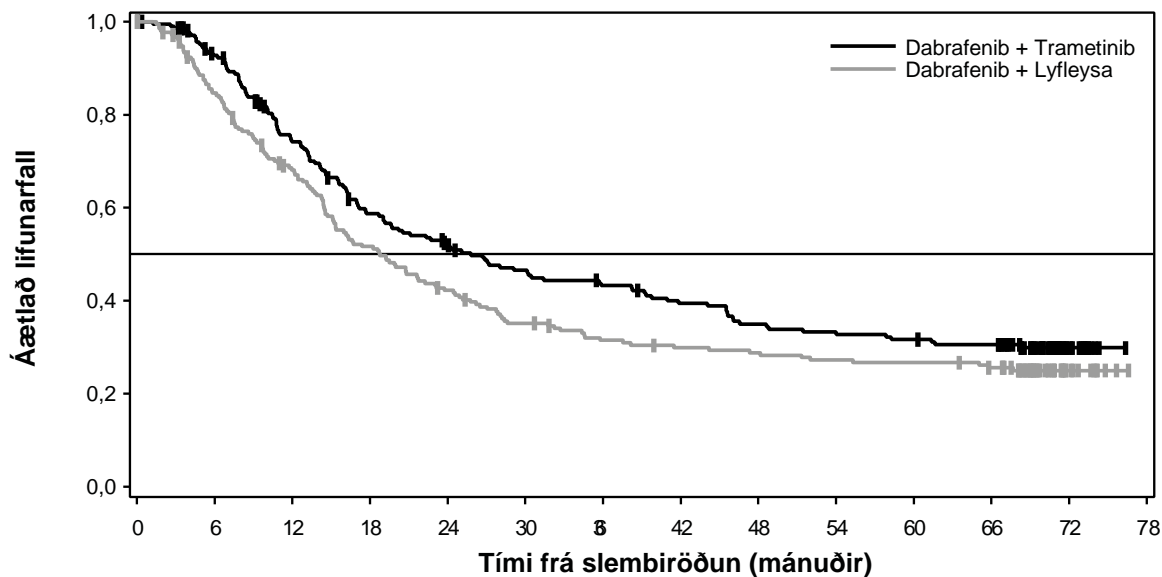
Miðgildi heildarlifunar og mat á 1 árs, 2 ára, 3 ára, 4 ára og 5 ára lifunarhlutfalli kemur fram í töflu 6. Í greiningu á 5 ára heildarlifun er miðgildi heildarlifunar fyrir samhliðameðferð u.þ.b. 7 mánuðum lengra en fyrir dabrafenib einlyfjameðferð (25,8 mánuðir samanborið við 18,7 mánuði) þar sem 5 ára lifunarhlutfall var 32% fyrir samhliðameðferð og 27% fyrir dabrafenib einlyfjameðferð (tafla 6, mynd 1). Jafnvægi virðist komast á Kaplan-Meier feril fyrir heildarlifun á bilinu 3 til 5 ár (sjá mynd 1). Heildarlifunarhlutfall eftir 5 ár var 40% (95% CI: 31,2; 48,4) fyrir samhliðameðferð samanborið við 33% (95% CI: 25,0; 41,0) fyrir dabrafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með eðlilegt upphafsgildi laktatdehýdrógenasa, og 16% (95% CI: 8,4; 26,0) fyrir samhliðameðferð samanborið við 14% (95% CI: 6,8; 23,1) fyrir dabrafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hækkað upphafsgildi dehýdrógenasa.

Tafla 6 Niðurstöður fyrir heildarlifun í rannsókn MEK115306 (COMBI-d)

	Greining á heildarlifun (lokadagsetning 12. janúar 2015)		Greining á 5 ára heildarlifun (lokadagsetning: 10. desember 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)
Fjöldi sjúklinga				
Létust (tilvik), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Mat á heildarlifun (mánuðir)				
Miðgildi (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)		0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)
p-gildi		0,011		NA
Mat á heildarlifun, % (95% CI)		Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)
Eftir 1 ár		74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)
Eftir 2 ár		52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)
Eftir 3 ár		43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)
Eftir 4 ár		35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)
Eftir 5 ár		32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)

NR= Ekki náð, NA = Á ekki við

Mynd 1 Ferill fyrir heildarlifun samkvæmt Kaplan-Meier fyrir rannsókn MEK115306 (þýði sem ætlunin var að meðhöndla)



Einstaklingar í hættu:

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

Breyting til batnaðar fyrir aðalendapunkt lifunar án framgangs sjúkdóms viðhélst í 5 ár fyrir samhliðameðferð samanborið við dabrafenib einlyfjameðferð. Breyting til batnaðar fyrir heildarsvörunartíðni (ORR) kom einnig fram og lengri svörun (DoR) kom fram við samhliðameðferð samanborið við dabrafenib einlyfjameðferð (tafla 7).

Tafla 7 Niðurstöður varðandi verkun fyrir rannsókn MEK115306 (COMBI-d)

Endapunktur	Frumgreining (lokadagsetning: 26. ágúst 2013)		Uppfærð greining (lokadagsetning: 12. janúar 2015)		5 ára greining (lokadagsetning: 10. desember 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Lyfleysa (n=212)
PFS^a						
Versnandi sjúkdómur eða dauði, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Miðgildi PFS (mánuðir) (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P gildi	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 munur (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P gildi	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (mánuðir) Miðgildi (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 – Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) (samkvæmt mati rannsakandans) b – Heildarsvörunartíðni = Heildarsvörun + Hlutasvörun c – Svörunarlengd d - Þegar skýrslan var gerð var meirihluti (≥59%) svara sem metin voru af rannsakanda enn í gangi e – Munur á heildarsvörunartíðni byggt á niðurstöðum varðandi heildarsvörunartíðni, ekki námundað f – Uppfærð greining var ekki fyrirframátluð og p-gildi var ekki leiðrétt fyrir endurteknum prófunum NR = Ekki náð NA = Á ekki við						

MEK116513 (COMBI-v):

Rannsókn MEK116513 var 2-arma, slembuð, opin, III. stigs rannsókn þar sem samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi var borin saman við meðferð með vemurafenibi einu sér við sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu, óskurðtæku eða með meinvörpum. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlifun, með mikilvæga aukaendapunktinn lifun án versnunar sjúkdóms. Einstaklingarnir voru flokkaðir eftir magni laktatdehýdrógenasa (> efri mörk eðlilegra gilda samanborið við ≤ eðlileg efri mörk) og BRAF stökkbreytingu (V600E samanborið við V600K).

Samtals 704 einstaklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort samhliðameðferðina eða vemurafenib. Flestir einstaklingarnir voru af hvíta kynstofninum (>96%) og karlar (55%), miðgildi aldurs var 55 ár (24% voru ≥65 ára). Meirihluti einstaklinganna var með sjúkdóm á stigi IV M1c (61% í heildina). Flestir einstaklingarnir voru með laktatdehýdrógenasa ≤ eðlileg efri mörk (67%). Staða ECOG færnikvarða var 0 (70%) og sjúkdómur í innnyflum (78%) við grunnlínu. Í heild voru 54% einstaklinga með <3 staðsetningar sjúkdóms við grunnlínu. Meirihluti einstaklinganna var með sortuæxli með BRAF V600E-stökkbreytingu (89%). Einstaklingar með meinvörp í heila voru ekki teknir inn í rannsóknina.

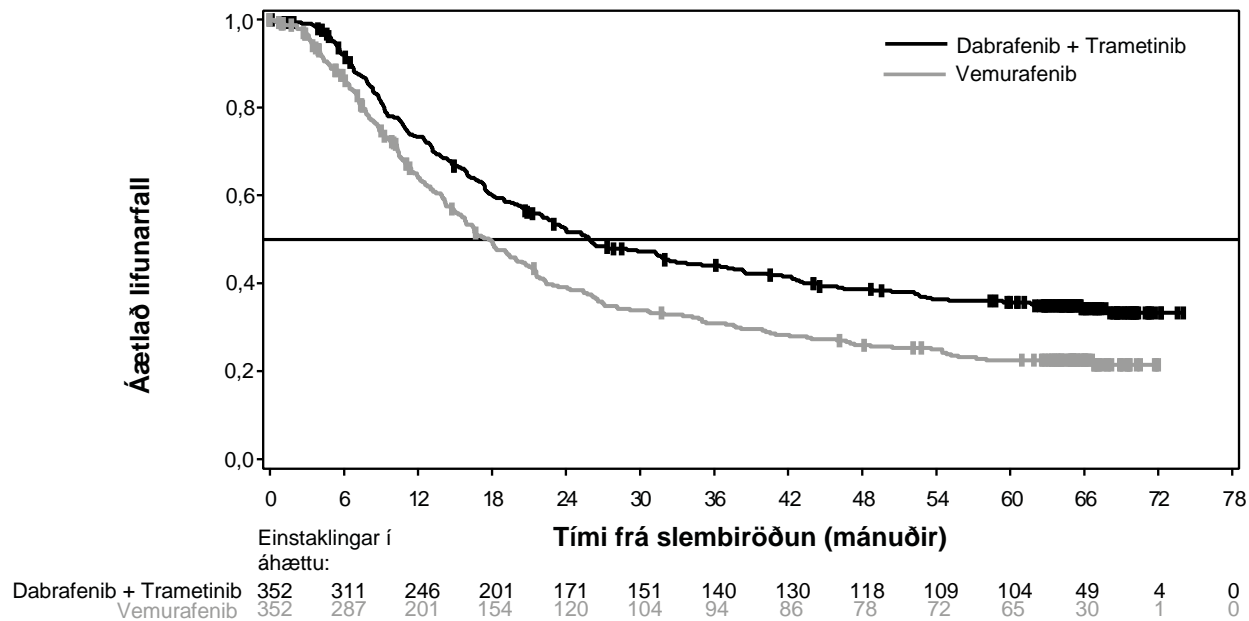
Miðgildi heildarlifunar og mat á 1 árs, 2 ára, 3 ára, 4 ára og 5 ára lifunarhlutfalli kemur fram í töflu 8. Í greiningu á 5 ára heildarlifun er miðgildi heildarlifunar fyrir samhliðameðferð u.þ.b. 8 mánuðum lengra en fyrir vemurafenib einlyfjameðferð (26,0 mánuðir samanborið við 17,8 mánuði) þar sem 5 ára lifunarhlutfall var 36% fyrir samhliðameðferð og 23% fyrir vemurafenib einlyfjameðferð (tafla 8, mynd 2). Jafnvægi virðist komast á Kaplan-Meier feril fyrir heildarlifun á bilinu 3 til 5 ár (sjá mynd 2). Heildarlifunarhlutfall eftir 5 ár var 46% (95% CI: 38,8; 52,0) fyrir samhliðameðferð samanborið við 28% (95% CI: 22,5; 34,6) fyrir vemurafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með eðlilegt upphafsgildi laktatdehýdrógenasa, og 16% (95% CI: 9,3; 23,3) fyrir samhliðameðferð samanborið við 10% (95% CI: 5,1; 17,4) fyrir vemurafenib einlyfjameðferð hjá sjúklingum með hækkað upphafsgildi dehydrógenasa.

Tafla 8 Niðurstöður fyrir heildarlifun í rannsókn MEK116513 (COMBI-v)

	Greining á heildarlifun lokadagsetning: 13. mars 2015)		Greining á 5 ára heildarlifun (lokadagsetning: 8. október 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Fjöldi sjúklinga				
Létust (tilvik); n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Mat á heildarlifun (mánuðir)				
Miðgildi (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)
Leiðrétt áhættuhlutfall (95% CI)		0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)
p-gildi		<0,001		NA
Mat á heildarlifun, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Eftir 1 ár	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Eftir 2 ár	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Eftir 3 ár	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Eftir 4 ár	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Eftir 5 ár	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = Ekki náð, NA = Á ekki við

Mynd 2 Kaplan-Meier ferlar fyrir heildarlifun fyrir rannsókn MEK116513



Breyting til batnaðar fyrir aukaendapunkt fyrir lifun án framgangs sjúkdóms (PFS) viðhélst í 5 ár fyrir samhliðameðferð samanborið við vemurafenib einlyfjameðferð. Breyting til batnaðar fyrir heildarsvörunartíðni (ORR) kom einnig fram og lengri svörun (DoR) kom fram við samhliðameðferð samanborið við vemurafenib einlyfjameðferð (tafla 9).

Tafla 9 Niðurstöður varðandi verkun fyrir rannsókn MEK116513 (COMBI-v)

Endapunktur	Frumgreining (lokadagsetning: 17. apríl 2014)		5 ára greining (lokadagsetning: 8. október 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Lifun án framgangs sjúkdóms^a				
Versnandi sjúkdómur eða dauði, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms (mánuðir) (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P gildi	<0,001		NA	
Heildarsvörunartíðni^b % (95% CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Munur á heildarsvörunartíðni (95% CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P gildi	0,0005		NA	
Svörunarlengd^c (mánuðir) Miðgildi (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 – Lifun án versunar sjúkdóms (PFS) (samkvæmt mati rannsakandans)

b – Heildarsvörunartíðni = Heildarsvörun + Hlutasvörun

c – Svörunarlengd

d – Þegar skýrslan var gerð var meirihluti (59% þeirra sem fengu dabrafenib+trametinib og 42% þeirra sem fengu vemurafenib) svara sem metin voru af rannsakanda enn í gangi

NR = Ekki náð

NA = Á ekki við

Fyrri meðferð með BRAF hemli

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum á samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi sem hafa fengið sjúkdómsversnun á fyrri meðferð með BRAF hemli.

Hluti B í rannsókn BRF113220 fól í sér hóp 26 sjúklinga sem höfðu fengið sjúkdómsversnun á BRAF hemli. Samhliða meðferð með trametinibi 2 mg einu sinni á dag og dabrafenibi 150 mg tvisvar á dag sýndi takmarkaða klíniska verkun hjá sjúklingum sem höfðu fengið sjúkdómsversnun á BRAF hemli. Staðfest svörunarhlutfall samkvæmt mati rannsakandans var 15% (95% CI: 4,4; 34,9) og miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms var 3,6 mánuðir (95% CI: 1,9; 5,2). Svipaðar niðurstöður sáust hjá 45 sjúklingum sem skiptu yfir af meðferð með dabrafenibi einu sér yfir á samhliðameðferð með trametinibi 2 mg einu sinni á dag og dabrafenibi 150 mg tvisvar á dag í hluta C í þessari rannsókn. Hjá þessum sjúklingum var staðfest svörunarhlutfall 13% (95% CI: 5,0; 27,0) með miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms 3,6 mánuði (95% CI: 2; 4),

Sjúklingar með meinvörp í heila

Verkun og öryggi samhliðameðferðar með dabrafenibi og trametinibi hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF stökkbreytingu sem myndað hefur meinvörp í heila var rannsakað í opinni, fjölsetra II. stigs rannsókn, án slembiröðunar (COMBI-MB rannsókn). Samtals 125 sjúklingar voru skráðir í fjóra hópa:

- Hópur A: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600E stökkbreytingu með einkennalaus meinvörp í heila sem ekki hafa áður fengið staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1.
- Hópur B: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600E stökkbreytingu með einkennalaus meinvörp í heila sem hafa áður fengið staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1.
- Hópur C: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600D/K/R stökkbreytingu með einkennalaus meinvörp í heila, sem hafa eða hafa ekki fengið áður staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1.
- Hópur D: sjúklingar með sortuæxli með BRAFV600D/E/K/R stökkbreytingu með meinvörp í heila með einkennum, sem hafa eða hafa ekki fengið áður staðbundna meðferð sem beint er að heila og stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1 eða 2.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var svörun innan höfuðkúpu í hóp A, skilgreint sem hlutfall sjúklinga með staðfesta svörun innan höfuðkúpu samkvæmt mati rannsakandans með aðlöguðu RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) útgáfu 1.1. Svörun innan höfuðkúpu samkvæmt mati rannsakandans í hópum B, C og D voru aukaendapunktur rannsóknarinnar. Vegna þess hve þýðið var lítið sem endurspegladist af breiðum 95% öryggisbilum (CI) skal túlka niðurstöðurnar úr hópum B, C og D með varúð. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 10.

Tafla 10 Niðurstöður verkunar samkvæmt mati rannsakanda úr rannsókninni COMBI-MB

	Allir sjúklingar sem fengu meðferð			
Endapunktur/ mat	Hópur A N=76	Hópur B N=16	Hópur C N=16	Hópur D N=17
Hlutfall svörunar innan höfuðkúpu, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Lengd svörunar innan höfuðkúpu, miðgildi, mánuðir (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)
Heildarsvörunartíðni, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Lifun án versunar sjúkdóms, miðgildi, mánuðir (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)
Heildarlifun, miðgildi, mánuðir (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 = Öryggisbil (Confidence Interval)

NR = Ekki náð

- Meðferð með dabrafenibi einu sér

Verkun dabrafenibs við meðferð fullorðinna sjúklinga með óskurðtæk sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum, sem voru jákvæð fyrir BRAF V600-stökkbreytingu, hefur verið metin í 3 klínískum rannsóknum (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] og BRF113710 [BREAK-2]), hjá sjúklingum með BRAF-stökkbreytingarnar V600E og/eða V600K.

Í þessum klínísku rannsóknum voru alls 402 einstaklingar með BRAF V600E og 49 einstaklingar með BRAF V600K. Sjúklingar með sortuæxli, hvött af öðrum BRAF-stökkbreytingum en V600E, voru útilokaðir úr staðfestingarrannsókninni og hvað varðar sjúklinga með V600K-stökkbreytinguna í eins arms klínískum rannsóknum virtist virknin minni en gegn V600E-æxlunum.

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með sortuæxli með öðrum BRAF V600-stökkbreytingum en V600E og V600K. Verkun dabrafenibs hjá einstaklingum sem hafa áður fengið meðferð með próteínkínasahemli hefur ekki verið rannsökuð.

Sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður (niðurstöður úr III. stigs rannsókn [BREAK-3])

Verkun og öryggi dabrafenibs voru metin í III. stigs, slembaðri, opinni rannsókn [BREAK-3] þar sem dabrafenib og dakarbazín (DTIC) voru borin saman hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og voru með langt gengið sortuæxli (óskurðtækt III. stigs) eða sortuæxli með meinvörpum (IV. stigs), jákvætt fyrir BRAF V600E-stökkbreytingu. Sjúklingar með sortuæxli hvött af öðrum BRAF-stökkbreytingum en V600E voru útilokaðir.

Meginmarkmið rannsóknarinnar var að meta verkun dabrafenibs samanborið við DTIC hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsakanda. Sjúklingar í DTIC-hópnum fengu að skipta yfir á dabrafenib eftir að framgangur var fyrst staðfestur á óháðan hátt, með röntgenmynd. Jafnvægi var haft á upphafseinkennum á milli meðferðarhópa. Sextíuprósent sjúklinga voru karlar og 99,6% voru af hvítum kynstofni; miðgildi aldurs var 52 ár, 21% sjúklinganna var ≥ 65 ára, 98,4% voru með stöðu 0 eða 1 skv. ECOG og 97% sjúklinga voru með sjúkdóm með meinvörpum.

Í fyrirfram ákveðinni greiningu, samkvæmt upplýsingum sem lágu fyrir 19. desember 2011, hafði náðst veruleg aukning í aðalendapunktinum, lifun án versnunar sjúkdóms (áhættuhlutfall=0,30; 95% CI 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Niðurstöður varðandi verkun úr frumgreiningu og eftirágreiningu eftir eftirfylgni í 6 mánuði til viðbótar, eru teknar saman í töflu 11. Upplýsingar um heildarlifun (OS) úr frekari eftirágreiningum miðað við upplýsingar fram til 18. desember 2012 eru sýndar á mynd 3.

Tafla 11 Verkun hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (BREAK-3 rannsóknin, 25. júní 2012)

	Upplýsingar fram til 19. desember 2011		Upplýsingar fram til 25. júní 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Lifun án versnunar sjúkdóms				
Miðgildi, mánuðir (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)		0,37 (0,24; 0,58)	
	P <0,0001		P <0,0001	
Heildarsvörun^a				
% (95% CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Lengd svörunar				
Miðgildi, mánuðir (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)

Skammstafanir: CI: öryggisbil; DTIC: dakarbazín; HR: áhættuhlutfall; NR: náðist ekki

^a Skilgreint sem fullkomin svörun + hlutasvörun.

Fram til 25. júní 2012 höfðu þrjátíuogfimm einstaklingar (55,6%) af þeim 63 sem slembiraðað var á DTIC skipt yfir á dabrafenib og 63% einstaklinganna sem slembiraðað var á dabrafenib og 79% einstaklinga sem slembiraðað var á DTIC versnað af sjúkdómnum eða látist. Miðgildi lifunar án framgangs sjúkdóms eftir að skipt var um meðferð var 4,4 mánuðir.

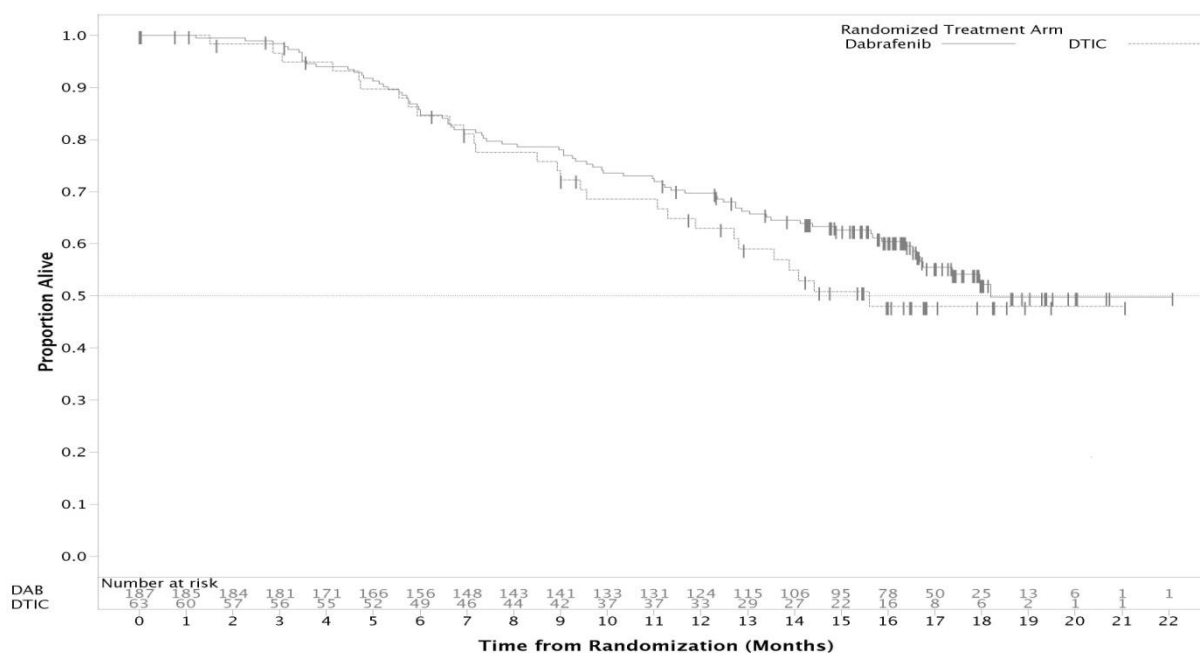
Tafla 12 Upplýsingar um lifun samkvæmt frumgreiningu og eftiragreiningum

Upplýsingar fram til	Meðferð	Fjöldi dauðsfalla (%)	Áhættuhlutfall (95% CI)
19. desember 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11%)	
25. júní 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29%)	
18. desember 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42%)	

^(a) Sjúklingar voru ekki flokkaðir þegar skipt var um meðferð

Upplýsingar um heildarlifun (OS), samkvæmt upplýsingum fram til 18. desember 2012 sýndu fram á 63% heildarlifun á 12 mánuðum fyrir DTIC og 70% fyrir dabrafenib.

Mynd 3 Kaplan-Meier-ferlar yfir heildarlifun (BREAK-3) (18. desember 2012)



Sjúklingar með meinvörp í heila (niðurstöður úr II. stigs rannsókn (BREAK-MB))

BREAK-MB var fjölsetra, opin, tveggja-hópa, II. stigs rannsókn hönnuð til að meta svörun við dabrafenibi innan höfuðkúpu hjá einstaklingum með vefjafræðilega staðfest (IV. stigs) sortuæxli með meinvörpum í heila, jákvætt fyrir BRAF-stökkbreytingu (V600E eða V600K). Einstaklingar voru skráðir til þátttöku í hóp A (einstaklingar sem ekki höfðu áður fengið staðbundna meðferð við meinvörpum í heila) eða hóp B (einstaklingar sem höfðu áður fengið staðbundna meðferð við meinvörpum í heila).

Aðalendapunktur þessarar rannsóknar var svörunarhlutfall innan höfuðkúpu (OIRR) hjá V600E-sjúklingahópnum samkvæmt mati rannsakenda. Staðfest OIRR og aðrar niðurstöður varðandi verkun samkvæmt mati rannsakenda eru sýndar í töflu 13.

Tafla 13 Upplýsingar um verkun hjá sjúklingum með meinvörp í heila (BREAK-MB rannsóknin)

	Allir sjúklingar sem fengu meðferð			
	BRAf V600E (aðal)		BRAf V600K	
	Hópur A N=74	Hópur B N=65	Hópur A N=15	Hópur B N=18
Heildarhlutfall svörunar innan höfuðkúpu (OIRR), % (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)
Lengd svörunar innan höfuðkúpu, miðgildi, mánuðir (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)
Heildarsvörun, % (95% CI)^a				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Lengd svörunar, miðgildi, mánuðir (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)
Lifun án versunar sjúkdóms, miðgildi, mánuðir (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)
Heildarlifun, miðgildi, mánuðir (95% CI)				
Miðgildi, mánuðir	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Skammstafanir: CI: öryggisbil; NR: náðist ekki; NA: á ekki við

a Staðfest svörun.

b Þessi rannsókn var hönnuð til að styðja eða hafna núlltilgátunni um OIRR $\leq 10\%$ (samkvæmt sögulegum niðurstöðum) til að styðja hina tilgátuna um OIRR $\geq 30\%$ hjá einstaklingum sem voru jákvæðir gagnvart BRAf V600E-stökkbreytingu.

Sjúklingar sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða fengið a.m.k. eina altæka meðferð án árangurs (niðurstöður úr II. stigs rannsókninni [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) var fjölsetra, eins arms rannsókn sem 92 einstaklingar með sortuæxli, með meinvörpum (IV. stig), með staðfestar BRAf V600E eða V600K stökkbreytingar tóku þátt í.

Staðfest svörunartíðni samkvæmt mati rannsakanda hjá sjúklingum með BRAf V600E-sortuæxli með meinvörpum (n=76) var 59% (95% CI: 48,2; 70,3) og miðgildi lengdar svörunar var 5,2 mánuðir (95% CI: 3,9, ekki hægt að reikna) samkvæmt eftirfylgnitíma sem var að miðgildi 6,5 mánuðir. Hjá sjúklingum með sortuæxli með meinvörpum, jákvætt fyrir BRAf V600K-stökkbreytingu (n=16) var svörunartíðnin 13% (95% CI: 0,0; 28,7) með miðgildi lengdar svörunar 5,3 mánuðir (95% CI: 3,7; 6,8). Þrátt fyrir takmarkanir vegna lítils fjölda sjúklinga virðist miðgildi fyrir heildarlifun vera í samræmi við upplýsingar hjá sjúklingum með BRAf V600E-jákvæð æxli.

Viðbótarmeðferð við III. stigs sortuæxli

BRF115532 (COMBI-AD)

Verkun og öryggi samhliðameðferðar með dabrafenibi og trametinibi var rannsakað í III. stigs, fjölsetra, slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með III. stigs (stig IIIA meinvörp í eitlum >1 mm, IIIB eða IIIC) sortuæxli í húð með BRAf V600 E/K stökkbreytingu, eftir algert brotnám æxlis.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 þannig að þeir fengu annaðhvort samhliðameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring og trametinib 2 mg einu sinni á sólarhring) eða tvær lyfleysur í 12 mánuði. Þátttöku í rannsókninni fylgdi krafa um algert brotnám sortuæxlis ásamt algeru brotnámi eitla (lymphadenectomy) innan 12 vikna fyrir slembiröðun. Engin fyrri altæk krabbameinsmeðferð, þar með talið geislameðferð, var leyfð. Sjúklingar með sögu um fyrri illkynja sjúkdóma máttu taka þátt ef þeir höfðu verið án sjúkdóms í að minnsta kosti 5 ár. Sjúklingar með illkynja sjúkdóma með staðfestar virkjandi (activating) RAS stökkbreytingar máttu ekki taka þátt.

Sjúklingunum var lagskipt eftir stöðu BRAF stökkbreytinga (V600E samanborið við V600K) og stöðu sjúkdóms fyrir skurðaðgerð samkvæmt sortuæxlis-stigun AJCC (American Joint Committee on Cancer), 7. útgáfu, (eftir undirgerð III. stigs, sem benti til mismikillar þátttöku eitla og stærðar frumæxlis og sáramyndunar). Aðalendapunktur verkunar var mat rannsakanda á lifun án framgangs sjúkdóms (RFS, relapse-free survival), skilgreindur sem tími frá slembiröðun þar til sjúkdómur kom fram að nýju eða einstaklingur lést sama af hvaða ástæðu. Mat með myndgreiningu á æxlinu var gert á 3 mánaða fresti fyrstu tvö árin og síðan á 6 mánaða fresti eftir það þar til fyrsta sjúkdómsversnun kom fram. Aukaendapunktur voru m.a. heildarlifun (OS; lykil-aukaendapunktur), frelsi frá sjúkdómsversnun (FFR, freedom from relapse) og lifun án fjarlæggra meinvarpa (DMFS, distant metastasis-free survival).

Samtals 870 sjúklingum var slembiraðað þannig að þeir fengu samhliðameðferðina (n=438) eða lyfleysu (n=432). Flestir sjúklingarnir voru af hvíta kynstofninum (99%) og karlkyns (55%), aldurinn var að miðgildi 51 ár (18% voru ≥65 ára). Rannsóknin tók til sjúklinga með allar undirgerðir III. stigs sjúkdóms fyrir brottám æxlis; hjá 18% þessara sjúklinga áttu eitlarnir hlut að máli en það var einungis greinanlegt með smásjá og engin sáramyndun hafði átt sér stað í frumæxlinu. Meirihluti sjúklinganna var með BRAF V600E stökkbreytingu (91%). Þegar frumgreiningin var gerð var miðgildi eftirfylgnitíma (tími frá slembiröðun þar til síðast var haft samband við sjúklinginn eða hann dó) 2,83 ár hjá þeim sem fengu samhliðameðferð með dabrafenibi og trametinibi og 2,75 ár hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Niðurstöður frumgreiningar á lifun án framgangs sjúkdóms eru sýndar í töflu 14. Rannsóknin sýndi tölfræðilega marktækan mun á fyrstu niðurstöðum lifunar án framgangs sjúkdóms milli meðferðarhópanna, þar sem miðgildi lifunar án framgangs sjúkdóms var 16,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk lyfleysu en því hefur ekki enn verið náð hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð (áhættuhlutfall: 0,47; 95% öryggisbil: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Sýnt var fram á stöðugan ávinning lifunar án framgangs sjúkdóms sem sást hjá öllum undirhópum sjúklinga, þar með talið eftir aldri, kyni og kynþætti. Samræmi var einnig milli niðurstaðna hjá þáttunum sem notaðir voru til lagskiptingar hvað varðar sjúkdómsástand og gerð BRAF V600-stökkbreytingar.

Tafla 14 Niðurstöður mats rannsakanda á lifun án framgangs sjúkdóms fyrir rannsóknina BRF115532 (COMBI-AD frumgreining)

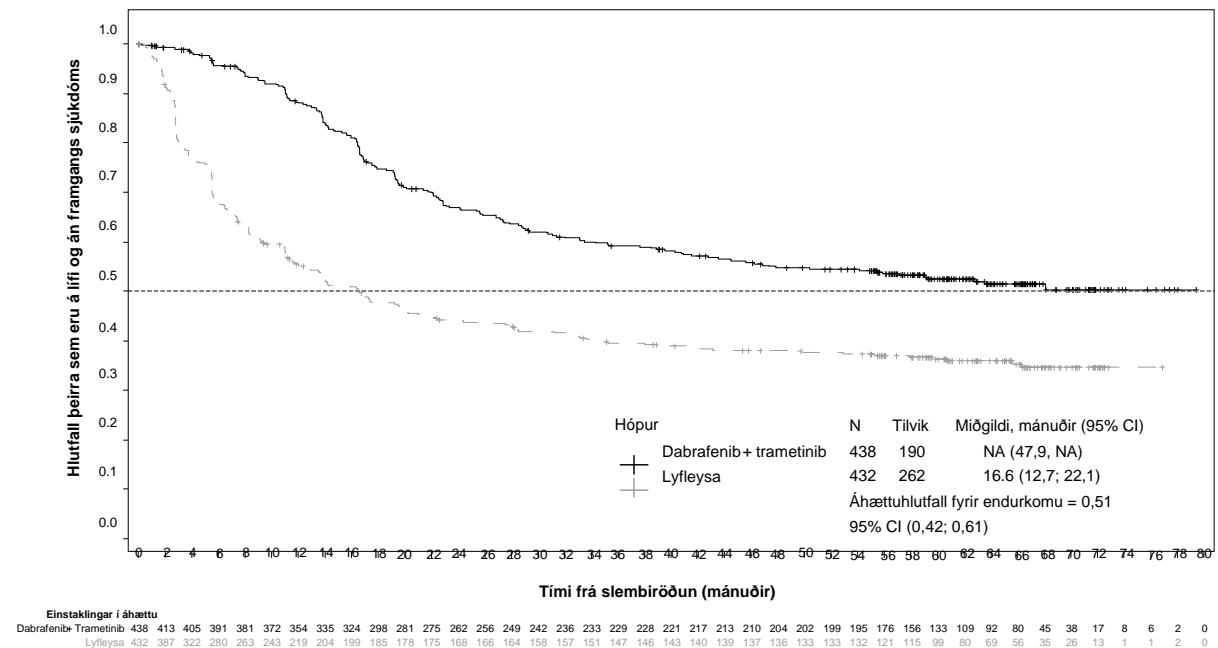
Mæligildi lifunar án framgangs sjúkdóms	Dabrafenib + Trametinib N=438	Lyfleysa N=432
Fjöldi tilvika, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Endurkoma	163 (37%)	247 (57%)
Framgangur sjúkdóms með fjarlægum meinvörpum	103 (24%)	133 (31%)
Dauði	3 (<1%)	1 (<1%)
Miðgildi (mánuðir)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Áhættuhlutfall ^[1]	0,47	
(95% CI)	(0,39; 0,58)	
p-gildi ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1-árs hlutfall (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-ára hlutfall (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-ára hlutfall (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Áhættuhlutfall er fengið úr lagskiptu Pike líkani.

^[2] P-gildi er fengið úr tvíhliða lagskiptu logrank prófi (þættir við lagskiptinguna voru sjúkdómsástand – IIIA sbr. við IIIB sbr. við IIIC – og tegund BRAF V600 stökkbreytingar – V600E sbr. við V600K) NE = ekki hægt að leggja mat á

Byggt á uppfærðum gögnum með 29 mánaða eftirfylgnitíma til viðbótar samanborið við frumgreininguna (lágmarkseftirfylgnitími 59 mánuðir), var ávinningi lifunar án framgangs sjúkdóms viðhaldið með áætlað áhættuhlutfall 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (mynd 4). Hlutfall 5 ára lifunar án framgangs sjúkdóms var 52% (95% CI: 48; 58) hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð samanborið við 36% (95% CI: 32; 41) hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Mynd 4 Kaplan-Meier ferlar fyrir lifun án framgangs sjúkdóms fyrir rannsóknina BRF115532 (ITT þýði, uppfærðar niðurstöður)



Byggt á 153 tilvikum (60 [14%] hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð og 93 [22%] hjá hópnum sem fékk lyfleysu) sem samsvarar 26% upplýsingahlutfalls (information fraction) af heildarmarkinu sem var 597 tilvik heildarlifunar, áætlað áhættuhlutfall fyrir heildarlifun var 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; $p=0,0006$). Þessar niðurstöður náðu ekki fyrirfram skilgreindu mörkunum til að geta uppfyllt kröfur um tölfræðilega marktækni við fyrstu milligreiningu á heildarlifun (áhættuhlutfall=0,50; $p=0,000019$). Áætluð lifun 1 og 2 árum eftir slembiröðun var 97% og 91% hjá hópnum sem fékk samhliðameðferð og 94% og 83% hjá hópnum sem fékk lyfleysu, tilgreint í sömu röð.

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð

Rannsókn BRF113928

Verkun og öryggi samhliðameðferðar með dabrafenibi og trametinibi var rannsakað í II. stigs, þriggja hópa, fjölsetra, opinni rannsókn án slembiröðunar þar sem sjúklingar með IV. stigs lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð með BRAF V600E-stökkbreytingu tóku þátt. Aðalendapunkturinn var heildarsvörunartíðni samkvæmt RECIST 1.1, metið af rannsakanda. Aukaendapunktur voru lengd svörunar (DoR), lifun án framgangs sjúkdóms (PFS), heildarlifun (OS), öryggi og lyfjahvörf þýðis. Heildarsvörunartíðni (ORR), lengd svörunar og lifun án framgangs sjúkdóms voru einnig metin af IRC (Independent Review Committee) sem næmnigreining.

Tekið var inn í hópana í röð:

- Hópur A: Einlyfjameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring), 84 sjúklingar voru skráðir, 78 sjúklingar höfðu áður fengið altæka meðferð við sjúkdómnum sem var með meinvörpum.
- Hópur B: Samhliðameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring og trametinib 2 mg einu sinni á sólarhring), 59 sjúklingar voru skráðir, 57 sjúklingar höfðu fengið 1-3 tegundir af altækri meðferð við sjúkdómnum sem var með meinvörpum. 2 sjúklingar höfðu ekki fengið altæka meðferð áður og voru teknir inn í greininguna á sjúklingum sem skráðir voru í hóp C.
- Hópur C: Samhliðameðferð (dabrafenib 150 mg tvisvar á sólarhring og trametinib 2 mg einu sinni á sólarhring), 34 sjúklingar. Allir sjúklingar fengu rannsóknarlyfin sem fyrsta valkost við sjúkdómnum sem var með meinvörpum.

Af þeim samtals 93 sjúklingum sem voru skráðir í hópa B og C í samhliðameðferðinni voru flestir sjúklingarnir af hvíta kynstofninum (>90%) og hlutfall kvenna og karla svipað (54% samanborið við 46%). Miðgildi aldurs var 64 ár hjá þeim sjúklingum sem voru að fá annan valkost meðferðar (second line) eða meira og 68 ár hjá þeim sem voru að fá fyrsta valkost meðferðar. Flestir sjúklingarnir (94%) sem voru skráðir í hópana sem fengu samhliðameðferð voru með stöðu ECOG færnikvarða 0 eða 1. 26 (28%) höfðu aldrei reykt. Flestir sjúklingarnir voru ekki með flöguþekjuvefjagerð. Hjá þeim sem höfðu fengið meðferð áður höfðu 38 sjúklingar (67%) fengið eina tegund meðferðar með altækum krabbameinslyfjum við krabbameini með meinvörpum.

Þegar frumgreiningin var gerð var aðalendapunkturinn, sem var heildarsvörunartíðni samkvæmt mati rannsakanda hjá hópnum sem fékk fyrsta valkost meðferðar, 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%) og 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%) hjá þeim sem höfðu áður fengið meðferð. Þessir náðu tölfræðilegri marktækni til að hafna núll tilgátunni sem var að heildarsvörunartíðni fyrir dabrafenib gefið samhliða trametinibi hjá þessum sjúklingum með lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð væri minni eða jafnt og 30%. Niðurstöður varðandi heildarsvörunartíðni samkvæmt mati IRC voru í samræmi við mat rannsakandans. Verkun samhliðameðferðar með trametinibi var meiri þegar hún var borin óbeint saman við meðferð með dabrafenibi einu sér í hópi A. Lokagreiningin á verkun sem gerð var 5 árum eftir að síðasti einstaklingurinn fékk fyrsta skammtinn er sýnd í töflu 15.

Tafla 15 Samantekt á verkun hjá hópunum sem fengu samhliðameðferð, byggð á mati rannsakanda og óháðri myndgreiningu

Endapunktur	Greining	Samhliðameðferð 1. valkostur N=36 ¹	Samhliðameðferð 2. valkostur eða meira N=57 ¹
Staðfest heildarsvörin n (%) (95% CI)	Samkvæmt rannsakanda Samkvæmt IRC	23 (63,9%) (46,2; 79,2) 23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1) 36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Miðgildi svörunarlengdar (DoR) Mánuðir (95% CI)	Samkvæmt rannsakanda Samkvæmt IRC	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (PFS) Mánuðir (95% CI)	Samkvæmt rannsakanda Samkvæmt IRC	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Miðgildi heildarlifunar (OS) Mánuðir (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Lok gagnasöfnunar (Data cut-off): 7. janúar 2021

Lenging QT-bils

Verstu tilfelli lengingar QTc um >60 millisekúndur (msek.), komu fram hjá 3% sjúklinga sem fengu meðferð með dabrafenibi (eitt tilfelli >500 msek. í sameinaða öryggisþýðinu). Í III. stigs rannsókninni MEK115306 fékk enginn sjúklingur á meðferð með trametinibi samhliða dabrafenibi versta tilfelli lengingar QTcB í >500 msek. QTcB lengdist meira en um 60 msek. miðað við grunnlínu hjá 1% (3/209) sjúklinga. Í III. stigs rannsókninni MEK116513 fengu fjórir sjúklingar (1%) á samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi 3. stigs lengingu á QTcB (>500 msek.). Tveir af þessum sjúklingum voru með 3. stigs aukningu á QTcB (>500 msek.) sem var einnig >60 msek. aukning frá grunnlínu.

Hugsanleg áhrif dabrafenibs á lengingu QT-bils voru metin í sérhæfðri fjölskammtarannsókn á QT-bili. Gefinn var hærri skammtur en meðferðarskammtur eða 300 mg af dabrafenibi tvisvar á sólarhring hjá 32 einstaklingum með æxli sem voru jákvæð fyrir BRAF V600 stökkbreytingu. Engin klínískt mikilvæg áhrif dabrafenibs eða umbrotsefna þess á QTc-bil komu fram.

Aðrar rannsóknir – greining á meðferðarúræðum við hita

Rannsókn CPDR001F2301 (COMBI-i) og rannsókn CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Hiti hefur komið fram hjá sjúklingum á samsettri meðferð með dabrafenibi og trametinibi. Upphaflegu rannsóknirnar við skráningu lyfsins fyrir samsetta meðferð við óskurðtæku sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum (COMBI-d og COMBI-v; heildarfjöldi=559) og viðbótarmeðferð við sortuæxli (COMBI-AD, N=435) mæltu með að gera einungis hlé á meðferð með dabrafenibi í tilvikum hita ($\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). Í tveimur rannsóknum á óskurðtæku sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum (COMBI-i viðmiðunarmur, N=264) og viðbótarmeðferð við sortuæxli (COMBI-Aplus, N=552) sem gerðar voru í kjölfarið, var ráðlagt að gera hlé á meðferð með báðum lyfjunum þegar sjúklingur er með hita $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), eða við fyrstu einkenni um hita (COMBI-i; COMBI-Aplus á hita sem kemur endurtekið upp). Í COMBI-i og COMBI-Aplus var, samanborið við COMBI-d, COMBI-v og COMBI-AD, lægri tíðni 3/4 gráðu hita, hita með fylgikvillum, sjúkrahúsinnlagnar vegna alvarlegra aukaverkana sem tengdust hita sem sérstakur áhugi var fyrir (adverse event of special interest [AESIs]), styttri tímalengd hita sem aukaverkunar sem sérstakur áhugi var fyrir (pyriexia AESIs) og sjaldnar þurfti að stöðva meðferð fyrir fullt og allt vegna hita hvað varðar bæði lyfin (það síðastnefnda á einungis við um arminn sem fékk viðbótarmeðferð). Aðalendapunktur náðist í COMBI-Aplus rannsókninni með samsettu hlutfalli 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) fyrir 3/4 stigs hita, sjúkrahúsinnlögn vegna hita eða endanlega stöðvun meðferðar vegna hita, samanborið við 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) fyrir sögulegan samanburð (historical control) (COMBI-AD).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á dabrafenibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sortuæxli og illkynja æxlisvexti (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Dabrafenib frásogast eftir inntöku með miðgildi tíma að hámarksþéttni í plasma 2 klst. eftir töku skammts. Heildaraðgengi dabrafenibs til inntöku er að meðaltali 95% (90% CI: 81, 110%). Útsetning fyrir dabrafenibi (C_{\max} og AUC) jókst í réttu hlutfalli við skammta á milli 12 og 300 mg eftir gjöf staks skammts, en aukningin var minni en í hlutfalli við skammt eftir endurtekna gjöf tvisvar á dag. Útsetning reyndist minnka við endurtekna skömmtun, sennilega vegna örvunar eigin umbrota. Meðal AUC fyrir uppsöfnunarhlutfall á degi 18/deggi 1 var 0,73. Eftir gjöf 150 mg tvisvar á dag var margfeldismeðaltal fyrir C_{\max} 1.478 ng/ml, fyrir AUC(0- τ) 4.341 ng*klst./ml og fyrir þéttni fyrir skömmtun (C_{τ}) 26 ng/ml.

Gjöf dabrafenibs með mat minnkaði aðgengi (C_{\max} minnkaði um 51% og AUC um 31%) og tafði frásög dabrafenibhylkja samanborið við notkun á fastandi maga.

Dreifing

Próteinbinding dabrafenibs í plasma hjá mönnum er 99,7%. Dreifingarrúmmál við jafnvægi eftir gjöf örskammts í bláæð er 46 l.

Umbrot

Umbrotum dabrafenibs er miðlað aðallega af CYP2C8 og CYP3A4 til að mynda hýdroxý-dabrafenib, sem er oxað frekar fyrir tilstilli CYP3A4 til að mynda karboxý-dabrafenib. Karboxý-dabrafenib getur afkarboxýlerast fyrir tilstilli ferlis án aðkomu ensíma til að mynda desmetýl-dabrafenib.

Karboxý-dabrafenib er skilið út í galli og þvagi. Desmetýl-dabrafenib getur einnig myndast í meltingarveginum og frásogast aftur. Desmetýl-dabrafenib er umbrotið af CYP3A4 í oxunarumbrotsefni. Lokahelmingunartími hýdroxý-dabrafenibs er sambærilegur og upprunalega efnisins, með helmingunartíma sem er 10 klst. meðan helmingunartímar karboxý- og desmetýlumbrotsefnanna reyndust lengri (21-22 klst.). Meðalhutföll AUC fyrir umbrotsefni á móti upphaflega efninu við endurtekna skömmtun voru 0,9 fyrir hýdroxý-, 11 fyrir karboxý- og 0,7 fyrir desmetýl-dabrafenib. Miðað við útsetningu, hlutfallslega virkni og eiginleika tengda lyfjahvörfum er líklegt að bæði hýdroxý- og desmetýl-dabrafenib leggi eitthvað af mörkum til klínískrar virkni dabrafenibs, meðan ekki er líklegt að virkni karboxý-dabrafenibs sé marktæk.

In vitro mat á hugsanlegum lyfjamilliverkunum

Dabrafenib er hvarfefni manna P-glykópróteins (Pgp) og manna-BCRP *in vitro*. Þessi flutningsefni hafa hins vegar hverfandi áhrif á aðgengi dabrafenibs við inntöku og brotthvarf þess og hættan á lyfjamilliverkunum með klíníska þýðingu við Pgp eða BCRP hemla er lítil. Hvorki dabrafenib né 3 aðalumbrotsefni þess reyndust Pgp hemlar *in vitro*.

Þrátt fyrir að dabrafenib og umbrotsefni þess, hýdroxý-dabrafenib, karboxý-dabrafenib og desmetýl-dabrafenib, séu hemlar á OAT1 (organic anion transporter) og OAT3 hjá mönnum *in vitro*, og dabrafenib og desmetýl umbrotsefni þess hafi reynt vera hemlar OCT2 (organic cation transporter 2) *in vitro* er hættan á lyfjamilliverkunum við þessi flutningsefni í lágmarki miðað við klíníska útsetningu fyrir dabrafenibi og umbrotsefnum þess.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími dabrafenibs eftir gjöf staks örskammts í bláæð er 2,6 klst. Lokahelmingunartími dabrafenibs eftir stakan skammt til inntöku er 8 klst. vegna brotthvarfs eftir inntöku sem takmarkast af frásogshraða (flip-flop lyfjahvörf). Úthreinsun úr plasma við gjöf í bláæð er 12 l/klst.

Aðalbrothvarfsleið skammts eftir inntöku er með umbrotum fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2C8. Efni skyld dabrafenibi eru aðallega skilin út í hægðum en 71% af skammti sem tekinn er inn finnst í hægðum; 23% af skammtinum finnst í þvagi eingöngu í formi umbrotsefna.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til að væg hækkun bílirúbíns og/eða AST-þéttni (samkvæmt flokkun NCI (National Cancer Institute)) hafi ekki veruleg áhrif á úthreinsun dabrafenibs eftir inntöku. Auk þess hafði væg skerðing á lifrarstarfsemi, skilgreind samkvæmt bílirúbíni og AST, ekki veruleg áhrif á þéttni umbrotsefna dabrafenibs í plasma. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem umbrot í lifur og seyting í galli eru aðalbrothvarfsleiðir dabrafenibs og umbrotsefna þess, skal gæta varúðar við gjöf dabrafenibs hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til að væg skerðing á nýrnastarfsemi hafi ekki áhrif á úthreinsun dabrafenibs eftir inntöku. Þó upplýsingar um miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi séu takmarkaðar geta þessar upplýsingar bent til þess að áhrifin hafi ekki klíníska þýðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til að aldur hafi engin marktæk áhrif á lyfjahvörf dabrafenibs. Aldur hærri en 75 ár hafði marktækt forspárgildi fyrir þéttni karboxý- og desmetýl-dabrafenibs í plasma, með 40% meiri útsetningu hjá einstaklingum ≥ 75 ára, miðað við einstaklinga < 75 ára.

Líkamsþyngd og kyn

Þýðisgreining á lyfjahvörfum bendir til að kyn og þyngd hafi áhrif á úthreinsun dabrafenibs eftir inntöku; þyngd hafði einnig áhrif á dreifingarrúmmál eftir inntöku og dreifingarúthreinsun. Þessi munur á lyfjahvörfum var ekki talinn hafa klíniska þýðingu.

Kynþáttur

Lyfjahvarfagreining þýðis sýndi engan marktækan mun á lyfjahvörfum dabrafenibs milli sjúklinga af asískum eða hvítum uppruna. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að meta hugsanleg áhrif annarra kynþátta á lyfjahvörf dabrafenibs.

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka lyfjahvörf dabrafenibs hjá börnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum dabrafenibs. Dabrafenib olli hvorki stökkbreytingum né litningasundrun í *in vitro* prófunum í bakteríum og spendýrafrumum í rækt og örkjarnaprófum í nagdýrum *in vivo*.

Í sameinuðum rannsóknum á frjósemi kvendýra og þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum fækkaði gulbúum í eggjastokkum hjá rottum í kvendýrum með fangi við 300 mg/dag (um 3 sinnum klínísk útsetningu hjá mönnum miðað við AUC), en engin áhrif voru á estrógenferilinn, mökun eða frjósemisbreytur. Eiturverkanir á þroska m.a. dánarhlutfall hjá fósturum, sleglaskiptargallar og breytingar á lögum hóstarkirtils komu fram við 300 mg/kg/dag og tafinn þroski beina og skert fósturþyngd við ≥ 20 mg/kg/dag ($\geq 0,5$ sinnum klínísk útsetningu hjá mönnum miðað við AUC).

Rannsóknir á frjósemi karldýra hafa ekki verið gerðar með dabrafenibi. Við rannsóknir með endurteknum skömmtum hefur hins vegar komið fram hrörnun/rýrnun á eistum hjá rottum og hundum ($\geq 0,2$ sinnum klínísk útsetning hjá mönnum miðað við AUC). Breytingar á eistum hjá rottum og hundum voru enn til staðar eftir 4-vikna batatímabil (sjá kafla 4.6).

Áhrif á hjarta og æðar, þ.m.t. hrörnun/drep og/eða blæðingar í kransæðum, ofvöxtur/blæðingar í hjartalokum og vöxtur trefja og æða í gáttum (atrial fibrovascular proliferation) komu fram hjá hundum (≥ 2 sinnum klínísk útsetning miðað við AUC). Staðbundin bólga í æðum/umhverfis æðar kom fram í ýmsum vefjum hjá músum og aukin tíðni slagæðahrönnunar í lifur og sjálfvakinn hrörnun vöðvafrumna í hjarta með bólgu (sjálfvakinn hjartavöðvakvilli) kom fram hjá rottum ($\geq 0,5$ sinnum klínísk útsetning hjá rottum og 0,6 sinnum hjá músum). Áhrif á lifur, þ.m.t. drep og bólga í lifrarfrumum komu fram hjá músum ($\geq 0,6$ sinnum klínísk útsetning). Bólga í lungnaberkjum og lungnablöðrum kom fram hjá nokkrum hundum við ≥ 20 mg/kg/dag (≥ 9 sinnum klínísk útsetningu hjá mönnum miðað við AUC) og tengdist grunnri öndun og/eða erfiðleikum við öndun.

Afturkræf áhrif á blóðhag hafa komið fram hjá hundum og rottum sem fengu dabrafenib. Í allt að 13 vikna rannsóknum, kom fram fækkun netfrumna og/eða skerðing á massa rauðra frumna hjá hundum og rottum (annars vegar ≥ 10 og hins vegar 1,4 sinnum klínísk útsetning).

Í rannsóknum á eiturverkunum á ungvíði hjá rottum komu fram áhrif á vöxt (stytting langra beina), eiturverkanir á nýru (útfelling í píplum, aukin tíðni blaðra í berki og nýrnápíplulútsækni og afturkræfar hækkningar á þéttni þvagefnis og/eða kreatíníns) og eiturverkanir á eistu (hrörnun og pípluvíkkun) ($\geq 0,2$ sinnum klínísk útsetningu hjá fullorðnum mönnum miðað við AUC).

Dabrafenib reyndist valda eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi í *in vitro* prófun á trefjakímfrumum í músum (fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) assay) og *in vivo* við skammta ≥ 100 mg/kg (≥ 44 sinnum klínískra útsetningu hjá mönnum miðað við C_{max}) í rannsókn á eiturverkunum við útsetningu fyrir ljósi eftir inntöku hjá hárlausum músum.

Samhliðameðferð með trametinibi

Í rannsókn hjá hundum sem fengu samhliðameðferð með trametinibi og dabrafenibi í 4 vikur komu fram merki um eiturverkanir á maga- og garnir og skert eítillfrumumagn í hóstarkirtli við lægri útsetningu en hjá hundum sem fengu trametinib eitt sér. Að öðru leyti voru eiturverkanir svipaðar og í sambærilegum rannsóknum á meðferð með lyfjunum einum sér.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Kísiltvíoxíðkvoða

Hylkið sjálft

Rautt járnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Hýprómellósi (E464)

Prentblek

Svart járnoxíð (E172)
Gljálakk
Própýlenglýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógegnsæ hvít HDPE glös með pólýprópýlen skrúfuloki og kísilhlaupburknefni.

Hvert glas inniheldur annaðhvort 28 eða 120 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Tafinlar 50 mg hörð hylki

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

Tafinlar 75 mg hörð hylki

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. ágúst 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. maí 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D 90429 Nürnberg
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tafinlar 50 mg hörð hylki
dabrafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 50 mg af dabrafenibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hylki

120 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Inniheldur þurrkefni, sem má hvorki fjarlægja né gleypa.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tafinlar 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Tafinlar 50 mg hylki
dabrafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 50 mg af dabrafenibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hylki

120 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Tafinlar 75 mg hörð hylki
dabrafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 75 mg af dabrafenibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hylki

120 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Inniheldur þurrkefni, sem má hvorki fjarlægja né gleypa.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tafinlar 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MIDI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Tafinlar 75 mg hylki
dabrafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 75 mg af dabrafenibi.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

28 hylki

120 hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tafinlar 50 mg hörð hylki

Tafinlar 75 mg hörð hylki

dabrafenib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tafinlar og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tafinlar
3. Hvernig nota á Tafinlar
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tafinlar
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tafinlar og við hverju það er notað

Tafinlar er lyf sem inniheldur virka efnið dabrafenib. Það er notað annaðhvort eitt sér eða samhliða öðru lyfi sem inniheldur trametinib hjá fullorðnum til meðferðar við ákveðinni tegund húðkrabbameins sem kallast sortuæxli og hefur dreifst til annarra hluta líkamans eða er ekki hægt að fjarlægja með skurðaðgerð.

Tafinlar samhliða trametinibi er einnig notað til að fyrirbyggja að sortuæxli komi aftur eftir að það hefur verið fjarlægt með skurðaðgerð.

Tafinlar samhliða trametinibi er einnig notað til meðferðar við tegund lungnakrabbameins sem kallast lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð.

Bæði þessi krabbamein eru með sérstaka breytingu (stökkbreytingu) í geni sem kallast BRAF, í stöðunni V600. Þessi stökkbreyting í geninu getur hafa valdið myndun krabbameinsins. Lyfið beinir verkun sinni að próteinum sem stökkbreytta genið framleiðir og hægir á eða stöðvar þróun krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Tafinlar

Aðeins skal nota Tafinlar til meðferðar við sortuæxli og lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð, með BRAF stökkbreytingu. Læknirinn kannar því hvort þessi stökkbreyting sé til staðar áður en meðferð er hafin.

Ef læknirinn ákveður að þú fái meðferð með bæði Tafinlar og trametinibi **skaltu lesa fylgiseðilinn með trametinibi vandlega, eins og þennan fylgiseðil.**

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðingsins eða lyfjafræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ekki má nota Tafinlar

- **ef um er að ræða ofnæmi** fyrir dabrafenibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Láttu lækinn vita ef þú heldur að þetta eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Tafinlar er notað. Læknirinn þarf að vita ef þú:

- ert með einhver **lifrarvandamál**.
- ert með eða hefur haft einhver **nýrnvandamál**.
Læknirinn getur tekið blóðsýni til að hafa eftirlit með lifrar- og nýrnastarfsemi þinni meðan þú tekur Tafinlar.
- **hefur fengið aðra tegund krabbameins en sortuæxli eða lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð**, þar sem aukin hætta getur verið á annars konar krabbameinum í húð og ekki í húð, meðan Tafinlar er tekið.

Áður en þú tekur Tafinlar samhliða trametinibi verður læknirinn einnig að vita af því:

- ef þú ert með hjartavandamál svo sem hjartabilun eða vandamál með hvernig hjartað slær.
- ef þú ert með augnvandamál þ.m.t. stíflu í æðinni sem liggur frá auganu (sjónubláæðalokun) eða þrota í auganu sem getur verið vegna vökvaleka (æðu- og sjónukvilli).
- ef þú ert með lungna- eða öndunarvandamál, þ.m.t. öndunarerfiðleika sem oft fylgir þurr hósti, mæði og þreyta.
- ef þú ert með eða hefur verið með meltingarfærasjúkdóm svo sem sarpbólgu (bólgnir pokar í ristlinum) eða meinvörp í meltingarfærunum.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

Einkenni sem fylgjast þarf með

Sumir sjúklingar sem taka Tafinlar fá önnur einkenni, sem geta verið alvarleg. Þú þarft að þekkja mikilvæg einkenni sem fylgjast þarf með, meðan þú tekur lyfið. Sum þessara einkenna (blæðingar, hiti, húðbreytingar og augnvandamál) eru nefnd stuttlega hér í þessum kafla, en nákvæmari upplýsingar eru í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Blæðingar

Meðferð með Tafinlar samhliða trametinibi getur valdið alvarlegum blæðingum þ.m.t. í heila, meltingarvegi (svo sem maga, endaparmi eða þörmum), lungum og öðrum líffærum, sem getur leitt til dauða. Einkennin geta verið:

- höfuðverkur, sundl eða þróttleysi
- blóð í hægðum eða svartar hægðir
- blóð í þvagi
- magaverkur
- hósta upp / kasta upp blóði

Segðu læknum frá því eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Hiti

Notkun Tafinlar eða samhliðameðferð með Tafinlar og trametinibi getur valdið hita, þótt það sé líklegra ef þú ert á samhliðameðferð (sjá einnig kafla 4). Í sumum tilvikum getur fólk með hita fengið lágan blóðþrýsting, sundl eða önnur einkenni.

Segðu læknum strax frá því ef þú færð hærri hita en 38°C eða ef þér finnst þú vera að fá hita meðan þú notar lyfið.

Hjartasjúkdómar

Tafinlar getur valdið hjartavandamálum, eða aukið hjartavandamál sem eru til staðar (sjá einnig „Hjartakvillar“ í kafla 4) hjá fólki sem tekur Tafinlar ásamt trametinibi.

Láttu lækninn vita ef þú ert með hjartasjúkdóm. Læknirinn mun gera rannsóknir til að staðfesta að hjartað starfi eðlilega fyrir og meðan á meðferð með Tafinlar ásamt trametiníbi stendur. Láttu lækninn strax vita ef þú finnur fyrir þungum, hröðum eða óreglulegum hjartslætti, sundli, þreytu, vægum svíma, mæði, þrota á fótleggjum. Læknirinn getur ákveðið að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg ef nauðsyn krefur.

Breytingar á húð sem geta bent til nýs húðkrabbameins

Læknirinn mun skoða húðina áður en þú byrjar að nota lyfið og reglulega á meðan þú notar það. **Láttu lækninn strax vita** ef fram koma breytingar á húðinni á meðan þú notar lyfið eða eftir að meðferð er hætt (sjá einnig kafla 4).

Augnvandamál

Þú skalt láta lækninn skoða í þér augun á meðan þú notar þetta lyf.

Láttu lækninn strax vita ef þú færð roða eða ertingu í augu, þokusýn, augnverk eða aðrar sjóntruflanir meðan á meðferðinni stendur (sjá einnig kafla 4).

Meðferð með Tafinlar samhliða trametiníbi getur valdið augnvandamálum þ.m.t. blindu. Notkun trametiníbs er ekki ráðlögð ef þú hefur fengið stíflu í æðina frá auganu (sjónubláæðalokun). Láttu lækninn strax vita ef þú færð eftirtalin einkenni augnvandamála: þokusýn, sjóntap eða aðrar breytingar á sjón, sérð litabletti eða bauga (óskýrar útlínur umhverfis hluti) meðan á meðferðinni stendur. Læknirinn getur ákveðið að gera hlé á meðferðinni eða hætta henni alveg ef nauðsyn krefur.

➔ **Lestu upplýsingarnar um hita, húðbreytingar og augnvandamál í kafla 4 í þessum fylgiseðli. Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð eitthvað af einkennum sem talin eru upp.**

Lifrarvandamál

Samhliðanotkun Tafinlar og trametiníbs getur valdið lifrarvandamálum sem geta þróast yfir í alvarlega sjúkdóma svo sem lifrabólgu og lifrabilun, sem getur verið banvæn. Læknirinn mun hafa reglulegt eftirlit með þér. Einkenni þess að lifrin starfi ekki eðlilega geta verið:

- minnkuð matarlyst
- ógleði
- uppköst
- verkur í maga (kviðarholi)
- gulnun húðar eða hvítunnar í augunum (gula)
- dökkleitt þvag
- kláði í húð

Segðu lækninum frá því eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

Vöðvaverkir

Samhliðanotkun Tafinlar og trametiníbs getur valdið niðurbroti vöðva (rákvöðvalýsa). **Segðu lækninum frá því** eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna.

- vöðvaverkir
- dökkleitt þvag vegna nýrnaskemmda

Ef nauðsyn krefur getur verið að læknirinn ákveði að gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana endanlega.

Gat á maga eða þörmum (gatmyndun)

Notkun Tafinlar samhliða trametiníbi getur aukið hættu á gatmyndun á þarmavegg. **Láttu lækninn vita** eins fljótt og hægt er ef þú færð verulegan kviðverk.

Alvarleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá einstaklingum á meðferð með Tafinlar ásamt trametiníbi. Láttu lækninn strax vita ef þú tekur eftir einhverjum breytingum á húðinni (sjá upplýsingar í kafla 4 um einkenni sem þarf að hafa í huga).

Bólgsjúkdómur sem leggst einkum á húð, lungu, augu og eitla

Bólgsjúkdómur sem leggst einkum á húð, lungu, augu og eitla (sarklíki). Algeng einkenni sarklíkis geta verið hósti, mæði, bólgnir eitlar, sjóntruflanir, hiti, þreyta, verkur og bólgnir liðir og aumir hnúðar á húðinni. Segðu læknum frá því ef þú færð einhver þessara einkenna.

Ónæmiskerfi

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur Tafenlar samhliða trametinibi valdið ástandi (eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti (HLH)) þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar trafrumur og eitilfrumur. Einkenni geta m.a. verið stækkuð lifur og/eða milta, húðútbrot, stækkaðir eitlar, öndunarferðileikar, mar myndast auðveldlega, óeðlileg starfsemi nýrna og hjartakvillar. Láttu læknum strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólgnu eitla, mar eða útbrot á húð.

Börn og unglingar

Notkun Tafenlar er ekki ráðlögð hjá börnum og unglungum. Virkni Tafenlar hjá einstaklingum yngri en 18 ára er ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Tafenlar

Látið læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð áður en meðferð hefst. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Tafenlar eða aukið líkur á aukaverkunum. Tafenlar getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka. Þau eru m.a.:

- **getnaðarvarnarlyf** sem innihalda hormóna, svo sem pillur, sprautur og plástrar
- warfarín og acenokúmaról, lyf notuð til að **þynna blóðið**
- digoxín, notað við **hjartasjúkdómum**
- lyf til meðferðar við **sveppasýkingum**, svo sem ketókónazól, ítrakónazól, vorikónazól og posakónazól
- sumir kalsíumgangalokar, notaðir við **háum blóðþrýstingi**, svo sem diltíazem, felódipín, níkadipín, nífedipín eða verapamíl
- lyf til meðferðar við **krabbameini**, svo sem kabazítaxel
- sum lyf sem **lækka blóðfitu (lípíð í blóði)**, svo sem gemfíbrózíl
- sum lyf notuð við ákveðnum **geðsjúkdómum**, svo sem halóperidól
- sum **sýklalyf**, svo sem klaritrómýcín, doxýcýklín og telitrómýcín
- sum lyf **gegn berklum**, svo sem rifampicín
- sum lyf sem lækka **kólesteról**, svo sem atorvastatín og simvastatín
- sum **ónæmisbælandi lyf**, svo sem ciclósporín, takrólímus og sírólímus
- sum **bólgueyðandi lyf**, svo sem dexametasón og metýlprednisólón
- sum lyf gegn **HIV**, svo sem rítónavír, amprenavír, indínavír, darúnnavír, delavirdín, efavírenz, fosamprenavír, lópínavír, nelfinavír, típranavír, sakvínnavír og atazanavír
- sum **verkjastillandi lyf**, svo sem fentanýl og metadón
- lyf við flogum (**flogaveiki**), svo sem fenýtóín, fenóbarbital, prímidón, valpróínsýra eða karbamazepín
- **þunglyndislyf** svo sem nefazódon og náttúrulyfið jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)

➔ **Láttu læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn** vita ef eitthvað af ofangreindum lyfjum eru notuð (eða ef þú ert ekki viss). Læknirinn gæti ákveðið að aðlaga skammtinn.

Haldið lista yfir lyfin sem notuð eru þannig að hægt sé að sýna hann læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Notkun Tafinlar er ekki ráðlögð á meðgöngu.

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en lyfið er notað. Ekki er mælt með notkun Tafinlar á meðgöngu þar sem það getur hugsanlega skaðað ófætt barnið.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð verður þú að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú notar Tafinlar og í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun er hætt og í að minnsta kosti 16 vikur eftir síðasta skammt af trametinibi þegar það er notað samhliða Tafinlar.
- Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormóna (svo sem pillur, sprautur og plástrar) virka hugsanlega ekki jafn vel á meðan þú notar Tafinlar eða ert á samhliðameðferð (Tafinlar og trametinib). Þú þarft að nota aðra tegund örugggra getnaðarvarna til að þú verðir ekki þunguð á meðan þú notar lyfið. Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.
- Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð á meðan þú notar lyfið.

Notkun Tafinlar er ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefni lyfsins berast í brjóstamjólki.

Þú verður að láta lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir að hafa barn á brjósti. Þið ákveðið í sameiningu hvort þú takir lyfið eða verðir með barn á brjósti.

Frjósemi - bæði karla og kvenna

Í dýrarannsóknnum hefur virka efnið dabrafenib reynst geta skert frjósemi hjá körlum. Að auki getur sæðisfrumum karla sem eru á meðferð með Tafinlar fækkað og ekki er víst að fjöldi sæðisfruma verði aftur eðlilegur eftir að meðferð með lyfinu er hætt.

Ræðið við lækinn áður en meðferð hefst, varðandi leiðir til að auka líkur á að geta eignast barn í framtíðinni.

Notkun Tafinlar ásamt trametinibi: Trametinib getur skert frjósemi hjá bæði körlum og konum.

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum ef þörf er á frekari upplýsingum um áhrif lyfsins á fjölda sæðisfrumna.

Akstur og notkun véla

Tafinlar getur haft aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Forðastu akstur eða notkun véla ef þú færð sjóntruflanir, eða finnur fyrir þreytu eða máttleysi eða ert þröttlaus.

Þessum áhrifum er lýst í köflum 2 og 4.

Ræðið við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn ef eitthvað er óljóst. Sjúkdómurinn, einkenni og aðstæður við meðferð geta einnig haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

3. Hvernig nota á Tafinlar

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hve mikið á að taka

Venjulegur skammtur af Tafinlar þegar það er annaðhvort notað eitt sér eða ásamt trametinibi er tvö 75 mg hylki tvisvar á dag (sem samsvarar dagsskammti sem er 300 mg). Ráðlagður skammtur af trametinibi þegar það er notað ásamt Tafinlar er 2 mg einu sinni á dag.

Læknirinn getur ákveðið að láta þig taka minni skammt ef þú færð aukaverkanir.

Tafinlar fæst einnig sem 50 mg hylki ef mælt er með skammtalækkun.

Ekki taka meira Tafinlar en læknirinn hefur mælt með, þar sem það getur aukið hættuna á aukaverkunum.

Hvernig taka á lyfið

Gleypið hylkin heil með vatni, hvort á eftir öðru.

Ekki tyggja eða mylja hylkin, því þá tapast áhrif þeirra.

Takið Tafinlar tvisvar á dag, á fastandi maga. Þetta þýðir að

- þú verður að bíða í **a.m.k. 1 klst.** eftir að þú tekur Tafinlar áður en þú borðar eða
- þú verður að bíða í **a.m.k. 2 klst.** frá því að þú borðar áður en þú tekur Tafinlar

Takið Tafinlar að morgni og kvöldi, með u.þ.b. 12 klst. millibili. Takið morgun- og kvöldskammtana af Tafinlar á sama tíma dag hvern. Þetta eykur líkur á því að þú munir eftir hylkjunum.

Ekki taka morgun- og kvöldskammtana af Tafinlar á sama tíma.

Ef tekinn er stærri skammtur af Tafinlar en mælt er fyrir um

Ef tekin eru of mörg hylki af Tafinlar **skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum**. Sýnið þeim umbúðirnar utan af Tafinlar og þennan fylgiseðil ef unnt er.

Ef gleymist að taka Tafinlar

Ef minna en 6 klst. eru síðan þú gleymdir að taka skammtinn, skalt þú taka hann um leið og þú manst eftir því.

Ef meira en 6 klst. eru síðan þú gleymdir að taka skammtinn, skalt þú sleppa þeim skammti og taka þann næsta á venjulegum tíma. Síðan skal halda áfram að taka hylkin á sömu tímum og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Tafinlar

Takið Tafinlar eins lengi og læknirinn ráðleggur. Ekki hætta nema samkvæmt ráðleggingum frá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Hvernig nota á Tافinlar samhliða trametinibi

- Notaðu Tافinlar samhliða trametinibi nákvæmlega eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur segja til um. Ekki breyta skammtinum eða hætta að taka Tافinlar eða trametinib nema læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur segi þér að gera það.
- Taktu **Tافinlar tvisvar á dag** og **trametinib einu sinni á dag**. Það getur verið gott fyrir þig að venja þig á að taka bæði lyfin á sama tíma á hverjum degi. Um það bil 12 klst. eiga að líða á milli Tافinlar skammtanna. Þegar trametinib er gefið samhliða Tافinlar á að taka það **annaðhvort** með morgunskammtinum af Tافinlar eða kvöldskammtinum af Tافinlar.
- Taktu Tافinlar og trametinib á fastandi maga, að minnsta kosti einni klst. fyrir eða tveimur klst. eftir máltíð. Gleypið í heilu lagi með fullu glasi af vatni.
- Ef þú gleymir að taka skammt af Tافinlar eða trametinibi skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ekki bæta upp fyrir skammt sem gleymdist heldur taka bara næsta skammt á venjulegum tíma:
 - Ef það eru innan við 6 klst. þar til þú átt að taka næsta skammt af Tافinlar, sem er tekinn tvisvar á dag.
 - Ef það eru innan við 12 klst. þar til þú átt að taka næsta skammt af trametinibi, sem er tekinn einu sinni á dag.
- Ef þú hefur tekið of mikið af Tافinlar eða trametinibi skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn, hjúkrunarfræðinginn eða lyfjafræðing. Hafðu Tافinlar hylkin og trametinib töflurnar með þér ef hægt er. Ef hægt er skaltu sýna þeim pakkningarnar með Tافinlar og trametinibi og hvorum fylgiseðli.
- Ef þú færð aukaverkanir getur læknirinn ákveðið að þú eigir að taka minni skammta af Tافinlar og/eða trametinibi. Taktu skammtana af Tافinlar og trametinibi nákvæmlega eins og læknirinn, hjúkrunarfræðingurinn eða lyfjafræðingur segja til um.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanlegar alvarlegar aukaverkanir

Blæðingavandamál

Tافinlar getur valdið alvarlegum blæðingavandamálum, einkum í heila þegar það er notað ásamt trametinibi. Hafði samband við lækninn eða hjúkrunarfræðing og leitið eftir læknishjálpi án tafar ef einhver óvenjuleg einkenni blæðinga koma fram þ.m.t.:

- höfuðverkur, sundl eða máttleysi
- ef hóstað er upp blóði eða blóðkekkjum
- ef kastað er upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi
- rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir

Hiti

Notkun Tافinlar getur valdið hita hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum. **Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita strax ef þú færð hita (38°C eða hærrí) eða ef þér finnst þú vera að fá hita á meðan þú notar lyfið.** Þau munu gera rannsóknir til að kanna hvort eitthvað annað sé að valda hitanum og meðhöndla vandamálið.

Í sumum tilvikum fá einstaklingar með hita lágan blóðþrýsting og sundl. Ef hitinn er hár getur verið að læknirinn ráðleggi þér að hætta að taka Tافinlar, eða Tافinlar og trametinib, á meðan hann meðhöndlar hitann með öðrum lyfjum. Þegar náðst hefur stjórn á hitanum getur læknirinn ráðlagt þér að byrja aftur að taka Tافinlar.

Hjartakvillar

Tafinlar getur haft áhrif á hve vel hjartað dælir blóði þegar það er notað ásamt trametiníbi. Meiri líkur eru á að einstaklingar sem hafa hjartavandamál fyrir verði fyrir þessum áhrifum. Fylgst verður með hjartavandamálum hjá þér á meðan þú tekur Tafinlar ásamt trametiníbi. Einkenni hjartavandamála eru:

- að finna fyrir þungum, hröðum eða óreglulegum hjartslætti
- sundl
- þreyta
- vægur svimi
- mæði
- þroti á fótleggjum

Láttu lækninn vita eins fljótt og unnt er ef einhver þessara einkenna koma fram, annaðhvort í fyrsta sinn eða ef þau versna.

Húðbreytingar

Greint hefur verið frá alvarlegum húðviðbrögðum hjá einstaklingum á meðferð með Tafinlar ásamt trametiníbi (tíðni ekki þekkt). Ef þú tekur eftir einhverju af eftirtöldu:

- rauðleitum flekkjum á bol sem eru hringlaga eða eins og skotskífur með blöðrum í miðjunni. Húðflögnun. Sárur í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og augum. Áður en þessi alvarlegu húðútbrot koma fram getur hiti og influensulík einkenni komið fram (Stevens-Johnson heilkenni).
 - útbreiddum útbrotum, hita og stækkuðum eitlum (DRESS-heilkenni eða lyfjaofnæmisheilkenni).
- ➔ **skaltu hætta að nota lyfið og leita strax lækniástoðar.**

Algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) er að sjúklingar sem nota Tafinlar, geti þróað með sér aðra tegund af húðkrabbameini sem kallast *flöguþekjukrabbamein í húð*. Aðrir geta þróað með sér tegund af krabbameini sem kallast *grunnfrumukrabbamein*. Yfirleitt haldast þessar húðbreytingar staðbundnar og er hægt að fjarlægja þær með skurðaðgerð og halda meðferð með Tafinlar áfram án hlés.

Sumir sem taka Tafinlar geta einnig orðið varir við nýj sortuæxli. Þessi sortuæxli eru yfirleitt fjarlægð með skurðaðgerð og hægt er að halda áfram meðferð með Tafinlar án hlés.

Læknirinn mun skoða húðina áður en þú byrjar að taka Tafinlar og síðan mánaðarlega á meðan þú tekur lyfið og í 6 mánuði eftir að notkun lyfsins er hætt. Þetta er gert til að leita að nýjum húðkrabbameinum.

Læknirinn mun einnig skoða höfuðið, hálsinn, munninn, eitla og þú ferð reglulega í myndatöku af brjósthóli og magasvæði (tölvusneiðmynd). Þú gætir einnig farið í blóðprufur. Þessar skoðanir eru til að greina hvort eitthvað annað krabbamein, þ.m.t. flöguþekjukrabbamein þróist í líkamanum. Einnig er mælt með skoðun á grindarholi (kvenna) og endaparmi, fyrir meðferð og við lok hennar.

Skoðaðu húðina reglulega meðan þú tekur Tafinlar

Ef eitthvað af eftirfarandi atriðum kemur fram:

- ný varta
- sár á húð eða rauðleitir hnútur sem blæðir úr eða grær ekki
- breytingar á stærð eða lit fæðingarblettis
 - ➔ **Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita eins fljótt og unnt er ef eitthvert þessara einkenna koma fram - annaðhvort í fyrsta skipti eða ef þau versna.**

Húðviðbrögð (útbrot) geta komið fram við meðferð með Tafinlar ásamt trametinibi. **Ráðfærðu þig við lækinn** ef þú færð útbrot meðan þú ert á samhliðameðferð með Tafinlar og trametinibi.

Augnvandamál

Sjúklingar sem taka Tafinlar eitt sér geta í sjaldgæfum tilvikum (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) fengið augnvandamál sem kallast æðahjúpsbólga, sem getur skemmt sjónina ef hún er ekki meðhöndluð. Þetta getur verið algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum sem taka Tafinlar ásamt trametinibi.

Æðahjúpsbólga getur þróast hratt og einkennin eru m.a.:

- roði og erting í augum
- þokusýn
- augnverkur
- aukið ljósnæmi
- fljótandi blettir framan við augun
 - ➔ **Hafið strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn** ef þessi einkenni koma fram.

Tafinlar getur valdið augnvandamálum þegar það er notað ásamt trametinibi. Notkun trametinibs er ekki ráðlögð ef þú hefur verið með sjónubláæðalokun. Læknirinn getur mælt með augnskoðun áður en þú tekur Tafinlar ásamt trametinibi og á meðan þú tekur það. Læknirinn getur beðið þig að hætta að taka trametinib eða vísað þér til sérfræðings ef einkenni frá sjón koma fram sem eru m.a.:

- sjóntap
- roði og erting í augum
- litablettir sjást
- baugar (óskýrar útlínur utan um hluti)
- þokusýn
 - ➔ **Hafið strax samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn** ef þessi einkenni koma fram.

Það er mjög mikilvægt að láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita strax ef þessi einkenni koma fram, einkum ef þú ert með verk í rauðu auga sem gengur ekki hratt til baka. Þú gætir þurft að fá tíma í nákvæma augnskoðun hjá augnlækni.

Ónæmiskerfi

Láttu lækinn strax vita ef þú færð mörg einkenni á sama tíma, svo sem hita, bólgna eitla, mar eða útbrot á húð. Það getur verið merki um ástand þar sem ónæmiskerfið myndar of margar frumur sem berjast gegn sýkingu, kallaðar trafrumur og eitilfrumur og geta valdið ýmiss konar einkennum (kallað eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti), sjá kafla 2 (tíðni mjög sjaldgæfar).

Hugsanlegar aukaverkanir hjá sjúklingum sem nota eingöngu Tafinlar

Aukaverkanir sem geta komið fram þegar Tafinlar er notað eitt sér eru eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Totuvarta (tegund húðæxlis sem yfirleitt er skaðlaus)
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Hósti
- Ógleði, uppköst
- Niðurgangur
- Þykkun ytri húðlaga
- Óvenjulegt hárlós eða hárfynning
- Útbrot
- Roði og þroti í lófum, fingrum og iljum (sjá „Húðbreytingar“ framar í kafla 4)
- Liðverkur, vöðvaverkur, eða verkur í höndum eða fótum
- Hiti (sjá „Hiti“ framar í kafla 4)
- Þróttleysi
- Kuldahrollur
- Máttleysi

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Áhrif á húð, þ.m.t. flöguþekjukrabbamein í húð (tegund húðkrabbameins), vörtulíkur vöxtur, húðsepar, stjórnlaus húðvöxtur eða sár (grunnfrumukrabbamein), þurr húð, kláði eða roði í húð, grófir hreistraðir flekkir á húð eða hörð húð (geislunarhyrning), sár á húð, roði í húð, aukin viðkvæmni húðarinnar fyrir sólarljósi
- Hægðatregða
- Flensulík veikindi

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknunum

- Lítið af fosfati (blóðfosfatlækkun) í blóði
- Hækkun sykurs í blóði (blóðsykurhækkun)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Nýtt sortuæxli
- Ofnæmisviðbrögð
- Bólga í auga (æðahjúpsbólga sjá „Augnvandamál“ framar í kafla 4)
- Brisbólga (veldur miklum kviðverkjum)
- Bólga í fitulaginu undir húðinni (fituvefsbólga)
- Nýrnavandamál, nýrnabilun
- Bólga í nýrum

Hugsanlegar aukaverkanir þegar Tafinlar og trametinib eru notuð samhliða

Þegar þú tekur Tafinlar og trametinib samhliða getur verið að þú fáið einhverjar af aukaverkununum sem taldar eru upp hér fyrir framan, þrátt fyrir að tíðni þeirra geti verið önnur (hærri eða lægri).

Þú getur einnig fengið **aðrar aukaverkanir af því að þú ert að taka trametinib** á sama tíma og Tafinlar.

Segðu lækninum frá því eins fljótt og hægt er ef þú færð eitthvert þessara einkenna, annaðhvort í fyrsta skipti eða það hefur versnað.

Lestu einnig fylgiseðilinn með trametinibi fyrir nákvæmari upplýsingar um aukaverkanir sem þú getur fengið af trametinibi.

Aukaverkanir sem geta komið fram þegar Tafinlar er notað samhliða trametiníbi eru eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Bólga í nefi og hálsi
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Sundl
- Hár blóðþrýstingur
- Blæðing á ýmsum stöðum í líkamanum, sem getur verið væg eða alvarleg
- Hósti
- Magaverkur
- Hægðatregða
- Niðurgangur
- Ógleði, uppköst
- Útbrot, þurr húð, kláði, húðroði
- Liðverkir, vöðvaverkir eða verkir í höndum eða fótum
- Vöðvakrampar
- Þróttleysi, máttleysi
- Kuldahrollur
- Þroti á höndum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- Hiti
- Flensulík veikindi

Mjög algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknum

- Óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknum sem tengjast lifur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þvagfærasýking
- Áhrif á húð, þ.m.t. sýking í húð (húðbeðsbólga), bólga í háarsekkjunum í húðinni, naglakvillar, svo sem breytingar á naglbeði, verkir í nögglum, sýking og þroti í naglböndum, húðútbrot með graftarfylltum blöðrum, flöguþekjukrabbamein í húð (tegund húðkrabbameins), totuvarta (tegund húðæxlis sem yfirleitt er skaðlaus), vörtulíkur vöxtur, aukin viðkvæmni húðarinnar fyrir sólarljósi (sjá einnig „Húðbreytingar“ fyrir í kafla 4)
- Vökvaskortur (lítið magn af vatni eða vökva)
- Þokusýn, sjónkvillar, bólga í auga (æðahjúpsbólga)
- Skert dæluvirkni hjartans
- Lágur blóðþrýstingur
- Staðbundinn þroti í vefjum
- Mæði
- Munnþurrkur
- Særindi eða sár í munni, bólga í slímhúð
- Kvillar sem líkjast þrymlabólum
- Þykkun ysta lags húðarinnar (sigggmein), grófir hreistraðir flekkir á húð eða hörð húð (geislunarhyrning), hrjúf eða sprungin húð
- Aukin svitamyndun, nætursviti
- Óvenjulegt hárlas eða hárfynning
- Rauðar, aumar hendur og fætur
- Bólga í fitulaginu undir húðinni (fituvefsbólga)
- Bólga í slímhúð
- Þroti í andliti

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðrannsóknnum

- Lítið magn hvítra blóðkorna
- Fækkun rauðra blóðkorna (blóðleysi), blóðflagna (frumur sem hjálpa blóðinu að storkna), og tegundar hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð)
- Lítið af natríum (blóðnatríumlækkun) eða fosfati (blóðfosfatlækkun) í blóði
- Aukning blóðsykurs
- Aukning kreatínkínasa, ensíms sem finnst aðallega í hjarta, heila og beinagrindarvöðvum
- Aukning sumra efna (ensíma) sem lifrin myndar

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Nýtt húðkrabbamein (sortuæxli)
- Húðsepar
- Ofnæmisviðbrögð
- Breytingar á augum, þ.m.t. þroti í auga vegna leka (æðu- og sjónukvilli), ljósnæma himnan aftast í auganu (sjónhimnunni) skilst frá stuðningslögum þess (sjónulos) og þroti umhverfis augun
- Hjartsláttartíðni er lægri en eðlilegt er og/eða hjartsláttartíðni lækkar
- Bólga í lungum (lungnabólga)
- Brisbólga
- Bólga í þörmum (ristilbólga)
- Nýrnabilun
- Bólga í nýrum
- Bólgujúkdómur sem leggst einkum á húð, lungu, augu og eitla (sarklíki)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Gat á maga eða þörmum

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Bólga í hjartavöðvanum sem getur valdið mæði, hita, hjartsláttarónotum og brjóstverk
- Bólgin, flagnandi húð (skinnflagningsbólga)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tafinlar

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tafinlar inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dabrafenib. Hvert hart hylki inniheldur dabrafenibmesilat sem jafngildir 50 mg eða 75 mg af dabrafenibi.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat, vatnsfrí kísiltvíoxíðkvoða, rautt járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171) og hýprómellósi (E464). Á hylkjunum er einnig áletrun með svörtu bleki sem inniheldur svart járnnoxíð (E172), gljálakk og própýlenglýkól.

Lýsing á útliti Tafinlar og pakkingastærðir

Tafinlar 50 mg hörð hylki eru ógegnsæ, dökkrauð, með áletrunum „GS TEW“ og „50 mg“.
Tafinlar 75 mg hörð hylki eru ógegnsæ, dökkbleik, með áletrunum „GS LHF“ og „75 mg“.

Glösin er ógegnsæ hvít plastglös með skrúfloki úr plasti.

Glösin innihalda einnig kísilhlaupþurrkefni í litlum sívalningi. Þurrkefnið verður að hafa í glasinu og það má ekki gleypa.

Tafinlar 50 mg og 75 mg hörð hylki eru fáanleg í pakkingum sem innihalda 28 eða 120 hylki. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar hér á landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D 90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.