

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tafinlar 50 mg harde capsules

Tafinlar 75 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Tafinlar 50 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat gelijk aan 50 mg dabrafenib.

Tafinlar 75 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat gelijk aan 75 mg dabrafenib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule (capsule).

Tafinlar 50 mg harde capsules

Ondoorzichtige donkerrode capsules, ongeveer 18 mm lang, waarvan het capsuleomhulsel is bedrukt met 'GS TEW' en '50 mg'.

Tafinlar 75 mg harde capsules

Ondoorzichtige donkerroze capsules, ongeveer 19 mm lang, waarvan het capsuleomhulsel is bedrukt met 'GS LHF' en '75 mg'.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Melanoom

Dabrafenib is als monotherapie of in combinatie met trametinib geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met een niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Adjuvante behandeling van melanoom

Dabrafenib in combinatie met trametinib is geïndiceerd voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met melanoom in stadium III met een BRAF V600-mutatie, na complete resectie.

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Dabrafenib in combinatie met trametinib is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker met een BRAF V600-mutatie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met dabrafenib moet geïnitieerd worden door en plaatsvinden onder toezicht van een bevoegd arts die ervaren is in het gebruik van oncologische geneesmiddelen.

Voordat dabrafenib wordt gebruikt, moeten patiënten een via een gevalideerde test verkregen bevestiging hebben van een tumor BRAF V600-mutatie.

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib zijn niet vastgesteld bij patiënten met wildtype BRAF-melanoom of wildtype BRAF-NSCLC. Daarom moet dabrafenib niet worden gebruikt bij patiënten met wildtype BRAF-melanoom of wildtype BRAF-NSCLC (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### Dosering

De aanbevolen dosering van dabrafenib, ofwel gebruikt als monotherapie ofwel in combinatie met trametinib, is 150 mg (twee capsules van 75 mg) tweemaal daags (overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 300 mg). De aanbevolen dosering van trametinib bij gebruik in combinatie met dabrafenib is 2 mg eenmaal daags.

### Duur van de behandeling

De behandeling moet voortgezet worden tot de patiënt niet langer voordeel heeft of tot het optreden van onacceptabele toxiciteit (zie Tabel 2). In de adjuvante melanoomsetting dienen patiënten te worden behandeld gedurende een periode van 12 maanden, tenzij sprake is van ziekterecidief of onaanvaardbare toxiciteit.

### Gemiste doses

Als er een dosis dabrafenib wordt gemist, moet deze niet alsnog worden ingenomen als er minder dan 6 uur rest tot de volgende geplande dosis.

Als een dosis trametinib wordt gemist, indien dabrafenib wordt gegeven in combinatie met trametinib, moet de dosis trametinib alleen worden ingenomen als het langer dan 12 uur duurt tot de eerstvolgende geplande dosis.

### Dosisaanpassing

Er zijn twee dabrafenibcapsulesterktes, 50 mg en 75 mg, beschikbaar om aan de vereisten van de dosisaanpassing te kunnen voldoen.

Voor het behandelen van bijwerkingen kan het nodig zijn de behandeling te onderbreken, de dosis te verlagen of de behandeling te staken (zie Tabel 1 en 2).

Aanpassingen van de dosis of onderbrekingen van de toediening worden niet aanbevolen bij de bijwerkingen bestaande uit plaveiselcelcarcinoom van de huid (cuSCC) of nieuw primair melanoom (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij het optreden van uveïtis zolang de oogontsteking onder controle kan worden gehouden door middel van effectieve lokale behandelingen. Als de uveïtis niet reageert op lokale oogbehandeling, stop dan met de behandeling met dabrafenib totdat de oogontsteking is verdwenen en herstart de behandeling met dabrafenib met een verlaging van één dosisniveau (zie rubriek 4.4).

Aanbevolen verlagingen van het dosisniveau en aanbevelingen voor dosisaanpassingen worden gegeven in respectievelijk Tabellen 1 en 2.

Tabel 1 Aanbevolen verlagingen van het dosisniveau

Dosisniveau	Dabrafenib dosis Gebruikt als monotherapie of in combinatie met trametinib	Trametinib dosis* Alleen als gebruikt in combinatie met dabrafenib
Startdosis	150 mg tweemaal daags	2 mg eenmaal daags
1 <sup>e</sup> dosisverlaging	100 mg tweemaal daags	1,5 mg eenmaal daags
2 <sup>e</sup> dosisverlaging	75 mg tweemaal daags	1 mg eenmaal daags
3 <sup>e</sup> dosisverlaging	50 mg tweemaal daags	1 mg eenmaal daags
Dosisaanpassing van dabrafenib tot minder dan 50 mg tweemaal daags wordt niet aanbevolen bij zowel gebruik als monotherapie als bij gebruik in combinatie met trametinib. Dosisaanpassing van trametinib tot minder dan 1 mg eenmaal daags wordt niet aanbevolen bij gebruik in combinatie met dabrafenib.		

\*Voor de doseringsinstructies voor de behandeling met trametinibmonotherapie, raadpleeg de SPC van trametinib, Dosering en Wijze van toediening.

Tabel 2 Schema voor aanpassing van het toedieningsschema gebaseerd op de ernstgraad van iedere bijwerking (AE) (met uitzondering van pyrexie)

Graad (CTC-AE)*	Aanbevolen aanpassingen van het toedieningsschema van dabrafenib Gebruikt als monotherapie of in combinatie met trametinib
Graad 1 of Graad 2 (draaglijk)	Zet behandeling voort en controleer zoals klinisch geïndiceerd.
Graad 2 (ondraaglijk) of Graad 3	Onderbreek de behandeling tot verbetering van de toxiciteit naar Graad 0 tot 1 en verlaag met één dosisniveau wanneer u de behandeling hervat.
Graad 4	Staak de behandeling definitief, of onderbreek de behandeling tot verbetering naar Graad 0 tot 1 en verlaag met één dosisniveau wanneer u de behandeling hervat.

\* De hevigheid van klinische bijwerkingen zoals gegradeerd door de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTC-AE) v4.0.

Als de bijwerkingen van een patiënt effectief onder controle zijn, kan het weer verhogen van de dosis worden overwogen met dezelfde dosisstappen als bij het verlagen van de dosis. De dosis dabrafenib dient niet hoger te zijn dan 150 mg tweemaal daags.

#### Pyrexie

Als de temperatuur van een patiënt  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  is, moet de behandeling worden onderbroken (dabrafenib bij gebruik als monotherapie en zowel dabrafenib als trametinib bij gebruik in combinatie). In geval van opnieuw optredende koorts kan de behandeling ook worden onderbroken bij het eerste symptoom van pyrexie. Behandeling met antipyretica zoals ibuprofen of acetaminofen/paracetamol moet worden gestart. Het gebruik van orale corticosteroiden moet worden overwogen in die gevallen waarin antipyretica onvoldoende werkzaam zijn. Patiënten moeten worden beoordeeld op tekenen en symptomen van infectie en zo nodig worden behandeld volgens de lokaal geldende medische praktijk (zie rubriek 4.4). Dabrafenib, of zowel dabrafenib als trametinib bij gebruik in combinatie, moet(en) opnieuw worden gestart als de patiënt gedurende ten minste 24 uur symptoomvrij is, ofwel (1) op hetzelfde dosisniveau, ofwel (2) op één dosisniveau lager, als koorts opnieuw optreedt en/of gepaard gaat met andere ernstige symptomen, waaronder uitdroging, hypotensie of nierfalen.

Als behandelingsgerelateerde toxiciteit optreedt bij gebruik van dabrafenib in combinatie met trametinib, dan moeten beide behandelingen gelijktijdig worden gereduceerd, onderbroken of stopgezet. Uitzonderingen waarbij dosisaanpassingen alleen noodzakelijk zijn voor een van de twee behandelingen staan hieronder beschreven voor uveïtis, RAS-mutatiepositieve niet-cutane maligniteiten (primair gerelateerd aan dabrafenib), linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) verlaging, retinale vene-occlusie (RVO), loslating van retina pigmentepitheel (RPED) en interstitiële longziekte/pneumonitis (primair gerelateerd aan trametinib).

*Uitzonderingen voor dosisaanpassing (waarbij de dosis van slechts een van de twee behandelingen wordt gereduceerd) bij specifieke bijwerkingen*

*Uveïtis*

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij uveïtis mits effectieve lokale behandelingen de oogontsteking onder controle houden. Als de uveïtis niet reageert op lokale oogbehandeling, stop dan met dabrafenib totdat de oogontsteking is verdwenen en herstart de behandeling met dabrafenib dan met één dosisverlaging. Er is geen dosisaanpassing voor trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib (zie rubriek 4.4).

*RAS-mutatiepositieve niet-cutane maligniteiten*

De baten en risico's moeten worden overwogen voordat de behandeling met dabrafenib wordt voortgezet bij patiënten met een RAS-mutatiepositieve niet-cutane maligniteit. Er is geen dosisaanpassing voor trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib.

*Verlaging van de ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie*

Als tijdens het gebruik van dabrafenib in combinatie met trametinib een absolute afname van > 10% in LVEF ten opzichte van baseline is en de ejectiefractie beneden de in de instelling gehanteerde ondergrens van normaal (LLN) komt, raadpleeg de SPC van trametinib (zie rubriek 4.2) voor de instructies voor dosisaanpassing van trametinib. Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib.

*Retinale vene-occlusie (RVO) en loslating van retina pigmentepitheel (RPED)*

Als patiënten op welk moment dan ook tijdens de combinatiebehandeling met dabrafenib en trametinib nieuwe visuele stoornissen melden, zoals verminderd centraal gezichtsveld, wazig zien of verlies van gezichtsvermogen, raadpleeg de SPC van trametinib (zie rubriek 4.2) voor de instructies voor dosisaanpassing van trametinib. Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib voor bevestigde gevallen van RVO of RPED.

*Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis*

Raadpleeg de SPC van trametinib (zie rubriek 4.2) voor de instructies voor dosisaanpassing van trametinib, wanneer er bij patiënten die behandeld worden met dabrafenib in combinatie met trametinib sprake is van een vermoede ILD of pneumonitis, inclusief patiënten met nieuwe of progressieve pulmonaire symptomen en bevindingen, waaronder hoesten, dyspneu, hypoxie, pleurale effusie of infiltraten, in afwachting van klinische onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing voor dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib bij gevallen van ILD of pneumonitis.

*Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie is een dosisaanpassing niet nodig. Er zijn geen klinische gegevens van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie en de mogelijke noodzaak voor een dosisaanpassing kan niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.2). Dabrafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wanneer het wordt toegediend als monotherapie of in combinatie met trametinib.

### *Verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie is een dosisaanpassing niet nodig. Er zijn geen klinische gegevens van patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie en de mogelijke noodzaak voor een dosisaanpassing kan niet worden vastgesteld (zie rubriek 5.2). Metabolisering in de lever en uitscheiding via de gal zijn de primaire uitscheidingsroutes van dabrafenib en de metabolieten ervan, en bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie kan de blootstelling verhoogd zijn. Dabrafenib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een matig of ernstig verminderde leverfunctie wanneer het wordt toegediend als monotherapie of in combinatie met trametinib.

### *Speciale patiëntengroepen*

#### *Niet-Kaukasische patiënten*

Er zijn beperkte gegevens verzameld over de veiligheid en werkzaamheid van dabrafenib bij niet-Kaukasische patiënten. De populatiefarmacokinetische analyse liet geen significante verschillen zien in de farmacokinetiek van dabrafenib bij Aziatische en Kaukasische patiënten. Bij Aziatische patiënten is aanpassing van de dosering van dabrafenib niet nodig.

#### *Ouderen*

Er is geen aanpassing van de begindosering nodig bij patiënten > 65 jaar.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van dabrafenib bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar. In onderzoeken bij jonge dieren zijn bijwerkingen van dabrafenib waargenomen die niet zijn waargenomen bij volwassen dieren (zie rubriek 5.3).

### Wijze van toediening

Tafinlar is voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel met water doorgeslikt worden. Ze mogen niet gekauwd of geopend worden en mogen niet vermengd worden met voedsel of vloeistoffen vanwege de chemische instabiliteit van dabrafenib.

Het wordt aanbevolen dat de doses van dabrafenib iedere dag op ongeveer dezelfde tijd worden ingenomen, met een interval van ongeveer 12 uur tussen de doses. Als dabrafenib en trametinib in combinatie worden ingenomen, dan moet de dagelijkse dosis trametinib worden ingenomen op hetzelfde tijdstip als ofwel de ochtenddosis ofwel de avonddosis van dabrafenib.

Dabrafenib moet ten minste een uur voor, of ten minste 2 uur na een maaltijd ingenomen worden.

Als een patiënt braakt na dabrafenib te hebben ingenomen, moet de patiënt de dosis niet opnieuw innemen, maar gewoon verdergaan met de volgende geplande dosis.

Raadpleeg de SPC van trametinib voor informatie over de toedieningswijze als het wordt gegeven in combinatie met dabrafenib.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Als dabrafenib in combinatie met trametinib wordt gegeven, moet de SPC van trametinib worden geraadpleegd vóór de start van de behandeling. Raadpleeg de SPC van trametinib voor aanvullende informatie over bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik geassocieerd met de behandeling met trametinib.

## BRAF V600 tests

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib zijn niet vastgesteld bij patiënten met wildtype BRAF-melanoom of wildtype BRAF-NSCLC, vandaar dat dabrafenib niet moet worden gebruikt bij patiënten met wildtype BRAF-melanoom of wildtype BRAF-NSCLC (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

## Dabrafenib in combinatie met trametinib bij patiënten met melanoom die progressie vertonen op een BRAF-remmer

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten die behandeld werden met de combinatie van dabrafenib met trametinib na progressie op een voorafgaande BRAF-remmer. Deze gegevens laten zien dat de werkzaamheid van de combinatie lager zal zijn bij deze patiënten (zie rubriek 5.1). Daarom moet vóór het starten van deze combinatiebehandeling andere behandelingsopties worden overwogen in deze met voorafgaande BRAF-remmer behandelde populatie. De volgorde van behandelingen na progressie op een BRAF-remmer is niet vastgesteld.

## Nieuwe maligniteiten

Nieuwe maligniteiten, cutane en niet-cutane, kunnen voorkomen wanneer dabrafenib wordt gebruikt als monotherapie of in combinatie met trametinib.

### Cutane maligniteiten

#### *Plaveiselcelcarcinoom van de huid (cuSCC)*

Gevalen van cuSCC (inclusief keratoacanthomen) zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met alleen dabrafenib of in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). In de klinische Fase III-onderzoeken MEK115306 en MEK116513 bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom, kwam cuSCC voor bij 10% (22/211) van de patiënten die dabrafenib als monotherapie hadden gekregen en bij 18% (63/349) van de patiënten die vemurafenib als monotherapie hadden gekregen. In de samengevoegde veiligheidspopulatie van patiënten met melanoom en gevorderd NSCLC, kwam cuSCC voor bij 2% (19/1076) van de patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib hadden gekregen. De mediane tijd tot de diagnose van het eerste optreden van cuSCC in het MEK115306-onderzoek was 223 dagen (spreiding: 56 tot 510 dagen) in de combinatietherapie-groep en 60 dagen (spreiding: 9 tot 653 dagen) in de dabrafenibmonotherapie-groep. In het Fase III-onderzoek BRF115532 (COMBI-AD) voor de adjuvante behandeling van melanoom, ontwikkelde 1% (6/435) van de patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen een cuSCC, in vergelijking met 1% (5/432) van de patiënten die placebo kregen. De mediane tijd tot ontstaan van het eerste optreden van cuSCC in de combinatiearm van het adjuvante behandelingsonderzoek was ongeveer 18 weken en was 33 weken in de placeboarm.

Het wordt aanbevolen om een huidonderzoek naar cuSCC uit te voeren voorafgaand aan de start van de behandeling met dabrafenib, daarna maandelijks gedurende de hele behandeling en tot 6 maanden na afloop van de behandeling. De controle moet voortgezet worden tot 6 maanden na beëindiging van dabrafenib, of tot de start van een andere anti-neoplastische therapie.

Gevalen van cuSCC dienen behandeld te worden met dermatologische excisie en de behandeling met dabrafenib of, indien in combinatie ingenomen, dient de behandeling met dabrafenib en trametinib te worden voortgezet zonder dosisaanpassing. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om hun arts direct op de hoogte te brengen wanneer zich nieuwe laesies ontwikkelen.

### *Nieuw primair melanoom*

In klinisch onderzoek zijn nieuwe primaire melanomen gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met dabrafenib. In klinische onderzoeken bij inoperabel of gemetastaseerd melanoom werden deze gevallen vastgesteld binnen de eerste 5 maanden van behandeling met dabrafenib als monotherapie. Gevalen van nieuw primair melanoom kunnen worden behandeld door excisie en de behandeling hoeft verder niet te worden aangepast. Controle op huidlaesies dient te gebeuren zoals hierboven beschreven voor cuSCC.

### Niet-cutane maligniteiten

*In-vitro*-experimenten hebben een paradoxale activering van signalering door mitogeen-geactiveerd proteïne-kinase (MAP-kinase) in wildtype BRAF-cellen met RAS-mutaties laten zien bij blootstelling aan BRAF-remmers. Dit kan leiden tot een verhoogd risico op niet-cutane maligniteiten bij blootstelling aan dabrafenib (zie rubriek 4.8) wanneer RAS-mutaties aanwezig zijn. RAS-afhankelijke maligniteiten zijn waargenomen in klinische onderzoeken, beide met een andere BRAF-remmer (chronische myelomonocyttaire leukemie en niet-cutane plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de hals/nek), zowel bij dabrafenibmonotherapie (pancreasadenocarcinoom, cholangiocarcinoom) als bij dabrafenib samen met de MEK-remmer trametinib (colorectale kanker en pancreaskanker).

Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten patiënten een onderzoek van het hoofd en de hals/nek ondergaan waarbij in ieder geval het mondslijmvlies visueel wordt gecontroleerd en de lymfeklieren worden gepalpeerd samen met een computertomografische (CT-) scan van de borst en buik. Gedurende de behandeling moeten patiënten waar klinisch nodig worden gecontroleerd, wat kan bestaan uit hoofd- en hals/nekonderzoek elke 3 maanden en een borst/buik-CT-scan elke 6 maanden. Anaal en bekkenonderzoek wordt aanbevolen voorafgaand aan en aan het eind van de behandeling of wanneer het klinisch relevant is. Uitgebreide bloedcelwaarden en bloedchemie dienen te worden bepaald op klinische indicatie.

De voordelen en risico's moeten overwogen worden voordat dabrafenib toegediend wordt aan patiënten die eerder kanker gehad hebben of op dit moment kanker hebben die geassocieerd is met RAS-mutaties. Er is geen dosisaanpassing voor trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib.

Wanneer dabrafenib wordt gedisccontinueerd moet worden gecontroleerd op non-cutane secundaire/recidiverende maligniteiten gedurende 6 maanden of tot de start van een andere anti-neoplastische therapie. Abnormale bevindingen moeten worden behandeld volgens de gangbare klinische praktijk.

### Hemorragie

Hemorragische voorvallen, inclusief grote bloedingen en fatale bloedingen, zijn voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met de combinatie van dabrafenib en trametinib (zie rubriek 4.8). Raadpleeg de SPC van trametinib (zie rubriek 4.4) voor aanvullende informatie.

### Visusstoornis

Oogheelkundige reacties, waaronder uveïtis, iridocyclitis en iritis, zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken bij patiënten die werden behandeld met dabrafenib als monotherapie of in combinatie met trametinib. Patiënten moeten routinematig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen met betrekking tot hun gezichtsvermogen (zoals verandering in het gezichtsvermogen, fotofobie en oogpijn) tijdens de behandeling.

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig zolang de oogontsteking onder controle kan worden gehouden door middel van effectieve lokale behandelingen. Als de uveïtis niet reageert op lokale oogbehandeling, stop dan met de behandeling met dabrafenib totdat de oogontsteking is verdwenen en herstart de behandeling met dabrafenib met een verlaging van één dosisniveau. Er is geen dosisaanpassing van trametinib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met dabrafenib na de diagnose van uveïtis.

RPED en RVO kunnen optreden bij de behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib. Raadpleeg de SPC van trametinib (zie rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing van dabrafenib nodig als het wordt ingenomen in combinatie met trametinib na de diagnose van RVO of RPED.



## Pyrexie

Koorts is gemeld in klinische onderzoeken met dabrafenib als monotherapie en in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Bij 1% van de patiënten in klinische onderzoeken met dabrafenibmonotherapie werden ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen geïdentificeerd, gedefinieerd als koorts met ernstige rigors, dehydratie, hypotensie en/of acute nierinsufficiëntie van prerenale oorsprong bij proefpersonen met een normale nierfunctie bij baseline (zie rubriek 4.8). Het begin van deze ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen vond meestal plaats in de eerste behandelmaand met dabrafenib als monotherapie. Patiënten met ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen reageerden goed op dosisonderbreking en/of dosisverlaging en ondersteunende zorg.

De incidentie en de ernst van pyrexie zijn verhoogd bij de combinatietherapie. In de combinatietherapie-groep van het MEK115306-onderzoek bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom werd pyrexie gemeld bij 57% (119/209) van de patiënten, met 7% Graad 3 vergeleken met de dabrafenibmonotherapie-groep met 33% (69/211) van de patiënten die pyrexie hadden gemeld, met 2% Graad 3. In het Fase II-onderzoek BRF113928 bij patiënten met gevorderd NSCLC waren de incidentie en de ernst van pyrexie iets verhoogd wanneer dabrafenib gebruikt werd in combinatie met trametinib (48%, 3% Graad 3) vergeleken met dabrafenibmonotherapie (39%, 2% Graad 3). In het Fase III-onderzoek BRF115532 voor de adjuvante behandeling van melanoom waren de incidentie en ernst van pyrexie hoger in de dabrafenib in combinatie met trametinib-arm (67%; 6% graad 3/4) in vergelijking met de placeboarm (15%; <1% graad 3).

Bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen en pyrexie ontwikkelden, trad ongeveer de helft van de eerste pyrexie-aanvallen op binnen de eerste behandelmaand en had een derde van de patiënten 3 of meer aanvallen.

De behandeling (dabrafenib bij gebruik als monotherapie en zowel dabrafenib als trametinib bij gebruik in combinatie) moet worden onderbroken als de temperatuur van de patiënt  $\geq 38$  °C is (zie rubriek 5.1) In geval van opnieuw optredende koorts kan de behandeling ook worden onderbroken bij het eerste symptoom van pyrexie. Behandeling met antipyretica zoals ibuprofen of acetaminofen/paracetamol moet worden gestart. Het gebruik van orale corticosteroïden moet worden overwogen in die gevallen waarin antipyretica onvoldoende werkzaam zijn. Patiënten moeten worden beoordeeld op tekenen en symptomen van infectie. De behandeling kan worden hervat zodra de koorts is verdwenen. Als koorts gepaard gaat met andere hevige tekenen of symptomen moet de behandeling worden hervat met een verlaagde dosis zodra de koorts is verdwenen en zoals klinisch relevant (zie rubriek 4.2).

## Verlaging van de ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF)/linkerventrikeldisfunctie

Van dabrafenib in combinatie met trametinib is gemeld dat het de LVEF kan verlagen (zie rubriek 4.8). Raadpleeg de SPC van trametinib voor aanvullende informatie (zie rubriek 4.4). Er is geen dosisaanpassing van dabrafenib nodig als het in combinatie met trametinib wordt ingenomen.

## Nierfalen

Nierfalen is vastgesteld bij < 1% van de patiënten die werden behandeld met alleen dabrafenib en in  $\leq 1\%$  van de patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib. Deze gevallen waren over het algemeen geassocieerd met pyrexie en dehydratie en reageerden goed op dosisonderbreking en algemene ondersteunende maatregelen. Granulomateuze nefritis is gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten routinematig worden gecontroleerd op serumcreatinine tijdens de behandeling. Wanneer de creatinine omhoog gaat is het misschien nodig om op klinische geleide de behandeling met dabrafenib te onderbreken. Dabrafenib is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinine  $> 1,5 \times$  ULN (bovenste limiet van normaal)), daarom is voorzichtigheid geboden bij deze patiëntengroep (zie rubriek 5.2).

### Leverbijwerkingen

In klinische onderzoeken met dabrafenib in combinatie met trametinib zijn leverbijwerkingen gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Het wordt aanbevolen dat de leverfunctie van patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib krijgen om de vier weken wordt gecontroleerd gedurende 6 maanden na het begin van de behandeling met trametinib. Het monitoren van de lever kan daarna worden voortgezet indien klinisch geïndiceerd. Raadpleeg de SPC van trametinib voor aanvullende informatie.

### Hypertensie

Verhogingen van de bloeddruk zijn gemeld in verband met dabrafenib in combinatie met trametinib bij patiënten met of zonder bestaande hypertensie (zie rubriek 4.8). Raadpleeg de SPC van trametinib voor aanvullende informatie.

### Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis

Gevalen van pneumonitis of ILD zijn gemeld in klinische onderzoeken met dabrafenib in combinatie met trametinib. Raadpleeg rubriek 4.4 van de SPC van trametinib voor aanvullende informatie. Als dabrafenib wordt gebruikt in combinatie met trametinib, dan kan de behandeling met dabrafenib met dezelfde dosis worden voortgezet.

### Rash

Rash werd gezien bij ongeveer 24% van de patiënten in klinische onderzoeken bij gebruik van dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). De meerderheid van de gevallen was van graad 1 of 2 en vereiste geen dosisonderbrekingen of dosisverlagingen. Raadpleeg rubriek 4.4 van de SPC van trametinib voor aanvullende informatie.

### Rabdomyolyse

Rabdomyolyse is gemeld bij patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Raadpleeg rubriek 4.4 van de SPC van trametinib voor aanvullende informatie.

### Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij < 1% van de patiënten die met dabrafenib als monotherapie of in combinatie met trametinib zijn behandeld in klinische onderzoeken bij inoperabel of gemetastaseerd melanoom en bij ongeveer 4% van de patiënten die met dabrafenib in combinatie met trametinib zijn behandeld in het klinische onderzoek bij NSCLC. Eén geval vond plaats op de eerste dag van toediening van dabrafenib aan een patiënt met gemetastaseerd melanoom en herhaalde zich na hernieuwde toediening van een lagere dosis. In het klinische onderzoek bij de adjuvante behandeling van melanoom werd pancreatitis gemeld bij <1% (1/435) van de patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen en niet in patiënten die placebo kregen. Onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met ook meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten moeten nauwkeurig worden gecontroleerd wanneer dabrafenib weer wordt gestart na een aanval van pancreatitis.

### Diepe veneuze trombose/longembolie

Longembolie of diepe veneuze trombose kan optreden als dabrafenib wordt gebruikt in combinatie met trametinib. Als patiënten klachten van longembolie of diepe veneuze trombose ontwikkelen, zoals kortademigheid, pijn op de borst, zwelling van armen of benen, dan moeten zij meteen medische hulp zoeken. Bij levensbedreigende longembolie moet de behandeling met trametinib en dabrafenib permanent worden stopgezet.

### Ernstige huidreacties

Gevalen van ernstige huidreacties (SCAR's: *severe cutaneous adverse reactions*), waaronder het Stevens-Johnson-syndroom en geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld tijdens de behandeling met combinatietherapie van dabrafenib en trametinib. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze tekenen en symptomen voordat de behandeling wordt gestart en moeten nauwlettend worden gemonitord op huidreacties. Wanneer tekenen en symptomen zich voordoen die wijzen op SCAR's, zal behandeling met dabrafenib en trametinib moeten worden gestaakt.

### Maagdarmstelselaandoeningen

Colitis en gastro-intestinale perforatie, inclusief fatale uitkomst, zijn gerapporteerd bij patiënten die dabrafenib gebruikten in combinatie met trametinib (zie rubriek 4.8). Raadpleeg de SPC van trametinib voor aanvullende informatie (zie rubriek 4.4).

### Sarcoïdose

Gevalen van sarcoïdose voornamelijk met betrekking tot de huid, longen, ogen en lymfeklieren, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib. In de meeste gevallen werd de behandeling met dabrafenib en trametinib voortgezet. Als sarcoïdose is vastgesteld, moet een relevante behandeling worden overwogen. Het is belangrijk dat sarcoïdose niet verkeerd wordt geïnterpreteerd als ziekteprogressie.

### Hemofagocytair lymfohistiocytose

Na het in de handel brengen is hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH) waargenomen bij behandeling met dabrafenib in combinatie met trametinib. Voorzichtigheid is geboden wanneer dabrafenib wordt toegediend in combinatie met trametinib. Als HLH wordt bevestigd, moet de toediening van dabrafenib en trametinib worden stopgezet en een behandeling voor HLH worden gestart.

### Invloeden van andere geneesmiddelen op dabrafenib

Dabrafenib is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4. Sterke inductoren van deze enzymen moeten indien mogelijk vermeden worden omdat deze middelen de werkzaamheid van dabrafenib kunnen verminderen (zie rubriek 4.5).

### Invloeden van dabrafenib op andere geneesmiddelen

Dabrafenib is een inductor van metaboliserende enzymen. Dit kan leiden tot een verlies van de werkzaamheid van veel vaak gebruikte geneesmiddelen (zie voorbeelden hiervan in rubriek 4.5). Daarom is een evaluatie van het medicijngebruik (drug utilisation review (DUR)) essentieel wanneer de dabrafenib-behandeling wordt gestart. Gelijktijdig gebruik van dabrafenib met geneesmiddelen die gevoelige substraten van bepaalde metaboliserende enzymen of transporters zijn (zie rubriek 4.5), moet over het algemeen worden vermeden wanneer controle op de werkzaamheid en dosisaanpassing niet mogelijk is.

Gelijktijdig gebruik van dabrafenib en warfarine resulteert in een verminderde blootstelling aan warfarine. Voorzichtigheid is geboden en extra controle van de INR (International Normalised Ratio) wordt aanbevolen wanneer dabrafenib gelijktijdig met warfarine wordt gebruikt en bij discontinuatie van dabrafenib (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van dabrafenib met digoxine kan resulteren in een verminderde blootstelling aan digoxine. Voorzichtigheid is geboden en extra controle van digoxine is aanbevolen wanneer digoxine (een transportersubstraat) wordt gebruikt tegelijkertijd met dabrafenib en na discontinuatie van dabrafenib (zie rubriek 4.5).

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### Effecten van andere geneesmiddelen op dabrafenib

Dabrafenib is een substraat voor de metaboliserende enzymen CYP2C8 en CYP3A4, terwijl de actieve metabolieten hydroxy-dabrafenib en desmethyl-dabrafenib CYP3A4-substraten zijn. Het is daarom waarschijnlijk dat geneesmiddelen die sterke remmers of inductoren van CYP2C8 of CYP3A4 zijn de dabrafenib-concentraties respectievelijk verhogen of verlagen. Alternatieve middelen dienen zo mogelijk te worden overwogen tijdens de toediening van dabrafenib. Voorzichtigheid is geboden als sterke remmers (bijv. ketoconazol, gemfibrozil, nefazodon, claritromycine, ritonavir, saquinavir, telitromycine, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir) gelijktijdig met dabrafenib worden toegediend. Vermijd de gelijktijdige toediening van dabrafenib en sterke inductoren van CYP2C8 of CYP3A4 (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)).

Toediening van eenmaal daags 400 mg ketoconazol (een CYP3A4-remmer) met tweemaal daags 75 mg dabrafenib resulteerde in een verhoging van 71% in de dabrafenib AUC en een verhoging van 33% van de dabrafenib  $C_{max}$  in vergelijking met toediening van alleen tweemaal daags 75 mg dabrafenib. Gelijktijdige toediening resulteerde in verhogingen in de hydroxy- en de desmethyl-dabrafenib AUC (verhogingen van respectievelijk 82% en 68%). Een afname van 16% in de AUC werd waargenomen voor carboxy-dabrafenib.

Toediening van tweemaal daags 600 mg gemfibrozil (een CYP2C8-remmer) met tweemaal daags 75 mg dabrafenib resulteerde in een verhoging van 47% van de dabrafenib AUC maar gaf geen wijzigingen van de dabrafenib  $C_{max}$  in vergelijking met de toediening van alleen tweemaal daags 75 mg dabrafenib. Gemfibrozil had geen klinisch relevant effect op de systemische blootstelling aan de metabolieten van dabrafenib ( $\leq 13\%$ ).

Toediening van eenmaal daags 600 mg rifampicine (een CYP3A4/CYP2C8-inductor) met tweemaal daags 150 mg dabrafenib resulteerde in een vermindering van de dabrafenib  $C_{max}$  (27%) en AUC (34%) bij herhaalde doses. Er werd geen relevante verandering waargenomen in de AUC van hydroxy-dabrafenib. Er was een verhoging van 73% van de AUC voor carboxy-dabrafenib en een verlaging van de AUC van 30% voor desmethyl-dabrafenib.

Gelijktijdige toediening van herhaalde doses van 150 mg dabrafenib tweemaal daags met 40 mg van het pH-verhogende geneesmiddel rabeprazol eenmaal daags, resulteerde in een verhoging van de AUC van 3% en verlaging van de dabrafenib  $C_{max}$  van 12%. Er wordt verondersteld dat deze veranderingen van de dabrafenib AUC en  $C_{max}$  niet klinisch relevant zijn. Van geneesmiddelen die de pH in het bovenste deel van het maag-darmkanaal veranderen (bijv. protonpompremmers,  $H_2$ -receptorantagonisten, antacida) wordt niet verwacht dat ze de biologische beschikbaarheid van dabrafenib verminderen.

## Effecten van dabrafenib op andere geneesmiddelen

Dabrafenib is een enzyminductor en verhoogt de synthese van geneesmiddelmetaboliserende enzymen, waaronder CYP3A4, CYP2C's en CYP2B6, en kan de synthese van transporters verhogen. Dit resulteert in verlaagde plasmaniveaus van geneesmiddelen die door deze enzymen gemetaboliseerd worden en kan sommige getransporteerde geneesmiddelen beïnvloeden. De verlaging van plasmaconcentraties kan leiden tot een verlies of vermindering van het klinisch effect van deze geneesmiddelen. Er is eveneens een risico op verhoogde vorming van actieve metabolieten van deze geneesmiddelen. Enzymen die geïnduceerd kunnen worden zijn CYP3A in de lever en de darm, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en UGTs (glucuronideconjugerende enzymen). Transporteiwit Pgp kan ook geïnduceerd worden net zoals andere transporters, bijvoorbeeld MRP-2. Gebaseerd op de waarnemingen van een klinisch onderzoek met rosuvastatine, is inductie van OATP1B1/1B3 en BCRP niet waarschijnlijk.

*In vitro* leidde dabrafenib tot dosisafhankelijke verhogingen van CYP2B6 en CYP3A4. Tijdens een klinisch geneesmiddelinteractie-onderzoek werden de  $C_{max}$  en AUC van oraal midazolam (een CYP3A4-substraat) verminderd met respectievelijk 47% en 65% bij gelijktijdige toediening van herhaalde doses dabrafenib.

Toediening van tweemaal daags 150 mg dabrafenib en warfarine resulteerde in een afname in AUC van S- en R-warfarine van respectievelijk 37% en 33% vergeleken met de toediening van alleen warfarine. De  $C_{max}$  van S- en R-warfarine was verhoogd met respectievelijk 18% en 19%.

Er kunnen interacties verwacht worden met vele geneesmiddelen die door metabolisme of actief transport worden geëlimineerd. Indien hun therapeutische effect van groot belang is voor de patiënt en dosisaanpassingen niet gemakkelijk te realiseren zijn op basis van de controle op werkzaamheid of plasma-concentraties, dan moeten deze geneesmiddelen vermeden worden of met voorzichtigheid worden gebruikt. Het risico op leverbeschadiging na toediening van paracetamol is vermoedelijk hoger bij patiënten die gelijktijdig met enzyminductoren behandeld worden.

Hoewel de omvang van interactie zal variëren, wordt verwacht dat het aantal geneesmiddelen met interacties groot zal zijn. Geneesmiddelgroepen waarbij een interactie kan ontstaan kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Analgetica (bijvoorbeeld fentanyl, methadon)
- Antibiotica (bijvoorbeeld claritromycine, doxycycline)
- Middelen tegen kanker (bijvoorbeeld cabazitaxel)
- Anticoagulantia (bijvoorbeeld acenocoumarol, warfarine zie rubriek 4.4)
- Anti-epileptica (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, primidon, valproïnezuur)
- Antipsychotica (bijvoorbeeld haloperidol)
- Calciumantagonisten (bijvoorbeeld diltiazem, felodipine, nifedipine, verapamil)
- Hartglycosiden (bijvoorbeeld digoxine, zie rubriek 4.4)
- Corticosteroiden (bijvoorbeeld dexamethason, methylprednisolon)
- Anti-hiv-middelen (bijvoorbeeld amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Hormonale anticonceptiemiddelen (zie rubriek 4.6)
- Hypnotica (bijvoorbeeld diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressiva (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)
- Statines gemetaboliseerd door CYP3A4 (bijvoorbeeld atorvastatine, simvastatine)

De inductie begint waarschijnlijk na 3 dagen van herhaalde toediening van dabrafenib. Na het staken van dabrafenib neemt de inductie geleidelijk af en kunnen de concentraties van gevoelige substraten van CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19, UDP-glucuronosyltransferase (UGT) en transporter-substraten (bijv. Pgp of MRP-2) toenemen; patiënten moeten worden gecontroleerd op toxiciteit en de dosis van deze middelen zal mogelijk moeten worden aangepast.

*In vitro* is dabrafenib een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4. Daarom kan tijdelijke remming van CYP3A4 waargenomen worden tijdens de eerste dagen van de behandeling.

#### Effecten van dabrafenib op transportsystemen van geneesmiddelen

Dabrafenib is een *in-vitro*-remmer van het humane organische aniontransporterende polypeptide (OATP) 1B1 (OATP1B), OATP1B3 en BCRP. Na toediening van een enkele dosis rosuvastatine (OATP1B1, OATP1B3 en BCRP substraat) met herhaalde dosis dabrafenib 150 mg tweemaal daags bij 16 patiënten, nam de  $C_{max}$  van rosuvastatine met 2,6 keer toe, terwijl de AUC slechts minimaal veranderde (7% toename). De verhoogde  $C_{max}$  van rosuvastatine heeft waarschijnlijk geen klinische relevantie.

#### Combinatie met trametinib

Bij herhaaldelijke toediening van de combinatietherapie van trametinib 2 mg eenmaal daags en dabrafenib 150 mg tweemaal daags waren er geen klinisch betekenisvolle veranderingen in de  $C_{max}$  en AUC van trametinib of dabrafenib, waarbij de  $C_{max}$  en AUC van dabrafenib zijn toegenomen met respectievelijk 16% en 23%. Met behulp van een farmacokinetische-populatieanalyse werd een kleine afname in de biologische beschikbaarheid van trametinib geschat, overeenkomend met een AUC-afname van 12%, bij de toediening van trametinib in combinatie met dabrafenib, een CYP3A4-inductor.

Als dabrafenib wordt gebruikt in combinatie met trametinib, raadpleeg dan rubrieken 4.4 en 4.5 van de SPC van dabrafenib en trametinib voor de geneesmiddelinteracties.

#### Effect van voedsel op dabrafenib

Patiënten moeten dabrafenib als monotherapie of in combinatie met trametinib ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd innemen vanwege het effect van voedsel op de absorptie van dabrafenib (zie rubriek 5.2).

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 weken na het staken van dabrafenib en gedurende 16 weken na de laatste dosis trametinib wanneer het in combinatie met dabrafenib wordt gegeven. Dabrafenib kan de werkzaamheid van orale en systemische hormonale anticonceptiemethoden verminderen en een andere effectieve methode van anticonceptie moet worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van dabrafenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn reproductietoxiciteit en embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteiten gebleken, waaronder teratogene effecten (zie rubriek 5.3). Dabrafenib mag niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, behalve wanneer het mogelijke voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus. Als de patiënt zwanger raakt tijdens het gebruik van dabrafenib, moet de patiënt worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus. Raadpleeg de SPC van trametinib (zie rubriek 4.6) bij gebruik in combinatie met trametinib.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of dabrafenib in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat veel geneesmiddelen in de moedermelk worden uitgescheiden, kan een risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met dabrafenib moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij mensen beschikbaar over gebruik van dabrafenib als monotherapie of in combinatie met trametinib. Dabrafenib zou de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid kunnen verminderen, aangezien er bijwerkingen op mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen zijn waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3). Mannelijke patiënten die dabrafenib gebruiken als monotherapie of in combinatie met trametinib moeten geïnformeerd worden over het mogelijke risico van verstoorde spermatogenese, die onomkeerbaar kan zijn. Raadpleeg de SPC van trametinib (zie rubriek 4.6) bij gebruik in combinatie met trametinib.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Dabrafenib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van dabrafenib bij het inschatten van het vermogen van de patiënt om taken uit te voeren waarvoor oordeelsvermogen, motoriek of cognitieve vaardigheden nodig zijn. Patiënten moeten bewust gemaakt worden van het gegeven dat vermoeidheid en oogproblemen deze activiteiten kunnen beïnvloeden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van dabrafenibmonotherapie is gebaseerd op de samengevoegde veiligheidspopulatie van vijf klinische onderzoeken, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 en BRF112680, waarin 578 patiënten met een BRAF V600-gemuteerd inoperabel of gemetastaseerd melanoom werden behandeld met dabrafenib 150 mg tweemaal daags. De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 15\%$ ) die met dabrafenib werden gemeld, waren hyperkeratose, hoofdpijn, pyrexie, artralgie, vermoeidheid, nausea, papilloom, alopecia, rash en braken.

De veiligheid van dabrafenib in combinatie met trametinib is onderzocht in de samengevoegde veiligheidspopulatie van 1076 patiënten met een BRAF V600-gemuteerd inoperabel of gemetastaseerd melanoom, BRAF V600-gemuteerd melanoom in stadium III na complete resectie (adjuvante behandeling) en gevorderd NSCLC die behandeld werden met dabrafenib 150 mg tweemaal daags en trametinib 2 mg eenmaal daags. Van deze patiënten werden 559 behandeld met de combinatie voor BRAF V600-gemuteerd melanoom in twee gerandomiseerde klinische Fase III-onderzoeken, MEK115306 (COMBI-d) en MEK116513 (COMBI-v), 435 werden behandeld met de combinatie als adjuvante behandeling van BRAF V600-gemuteerd melanoom in stadium III na complete resectie in een gerandomiseerd Fase III-onderzoek, BRF115532 (COMBI-AD), en 82 patiënten werden behandeld met de combinatie voor BRAF V600-gemuteerd NSCLC in een multi-cohort, niet-gerandomiseerd Fase II-onderzoek, BRF113928 (zie rubriek 5.1).

De meest voorkomende bijwerkingen (incidentie  $\geq 20\%$ ) voor dabrafenib in combinatie met trametinib waren: pyrexie, vermoeidheid, nausea, koude rillingen, hoofdpijn, diarree, braken, gewrichtspijn en rash.

##### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen in verband met dabrafenib die zijn waargenomen in klinische studies en na het in de handel brengen, zijn hieronder in tabelvorm weergegeven voor dabrafenib als monotherapie (tabel 3) en dabrafenib in combinatie met trametinib (tabel 4). Bijwerkingen zijn hieronder weergegeven op basis van de MedDRA-systeem/orgaanklassen gerangschikt naar frequentie, gebaseerd op de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.



Tabel 3 Bijwerkingen bij dabrafenib als monotherapie

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie (alle graden)</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	Zeer vaak	Papilloom
	Vaak	Plaveiselcelcarcinoom van de huid
		Seborroïsche keratose
		Acrochordon (skin tags)
Soms	Basaalcelcarcinoom	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Soms	Nieuw primair melanoom
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeer vaak	Overgevoeligheid
	Vaak	Verminderde eetlust
		Hypofosfatemie
		Hyperglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoofdpijn
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	Uveïtis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoesten
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Nausea
		Braken
		Diarree
	Vaak	Constipatie
Soms	Pancreatitis	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hyperkeratose
		Alopecia
		Rash
		Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom
	Vaak	Droge huid
		Pruritus
		Actinische keratose
		Huidlaesie
		Erytheem
	Soms	Fotosensitiviteit
	Panniculitis	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Artralgie
		Myalgie
		Pijn in extremiteit
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Soms	Nierfalen, acuut nierfalen
		Nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Pyrexie
		Vermoeidheid
		Koude rillingen
	Vaak	Asthenie
		Influenza-achtige ziekte

Tabel 4 Bijwerkingen bij dabrafenib in combinatie met trametinib

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie (alle graden)</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Zeer vaak	Nasofaryngitis
	Vaak	Urinewegsinfecties
		Cellulitis
		Folliculitis
		Paronychia
Pustulaire rash		
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	Vaak	Plaveiselcelcarcinoom van de huid <sup>a</sup>
		Papilloom <sup>b</sup>
		Seborrhoïsche keratose
	Soms	Nieuw primair melanoom <sup>c</sup>
Acrochordon (skin tags)		
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Vaak	Neutropenie
		Anemie
		Trombocytopenie
		Leukopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Soms	Overgevoeligheid <sup>d</sup>
		Sarcoïdose
	Zelden	Hemofagocytair lymfhistiocytose
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Zeer vaak	Afgenomen eetlust
	Vaak	Dehydratie
		Hyponatriëmie
		Hypofosfatemie
		Hyperglykemie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoofdpijn
		Duizeligheid
<b>Oogaandoeningen</b>	Vaak	Wazig zien
		Visusstoornis
		Uveïtis
	Soms	Chorioretinopathie
		Retinaloslating
Periorbitaal oedeem		
<b>Hartaandoeningen</b>	Vaak	Ejectiefractie afname
	Soms	Bradycardie
	Niet bekend	Myocarditis
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Zeer vaak	Hypertensie
		Hemorragie <sup>e</sup>
	Vaak	Hypotensie
		Lymfoedeem
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zeer vaak	Hoest
	Vaak	Dyspneu
	Soms	Pneumonitis

<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Buikpijn <sup>f</sup>
		Constipatie
		Diarree
		Nausea
		Braken
	Vaak	Droge mond
		Stomatitis
	Soms	Pancreatitis
Colitis		
Zelden	Gastro-intestinale perforatie	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Zeer vaak	Droge huid
		Pruritus
		Rash
		Erytheem <sup>g</sup>
	Vaak	Acneïforme dermatitis
		Actinische keratosen
		Nachtzweeten
		Hyperkeratose
		Alopecia
		Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom
		Huidlaesie
		Hyperhidrose
		Panniculitis
		Fissuren in de huid
	Fotosensitiviteit	
	Niet bekend	Stevens-Johnson-syndroom
		Geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
		Gegeneraliseerde exfoliatieve dermatitis
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Zeer vaak	Artralgie
		Myalgie
		Pijn in ledemaat
		Spierspasmen <sup>h</sup>
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Soms	Nierfalen
		Nefritis
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zeer vaak	Vermoeidheid
		Koude rillingen
		Asthenie
		Perifeer oedeem
		Pyrexie
		Influenza-achtige ziekte
	Vaak	Slijmvliesontsteking
		Gezichtsoedeem

<b>Onderzoeken</b>	Zeer vaak	Alanineaminotransferase verhoogd
		Aspartaataminotransferase verhoogd
	Vaak	Bloed alkalinefosfatase verhoogd
		Gammaglutamyltransferase verhoogd
		Bloed creatinefosfokinase verhoogd

<sup>a</sup> Cutaan plaveiselcelcarcinoom (cuSCC): SCC, SCC van de huid, SCC *in situ* (ziekte van Bowen) en keratoacanthoom

<sup>b</sup> Papilloom, huidpapilloom

<sup>c</sup> Maligne melanoom, gemetastaseerd maligne melanoom en oppervlakkig zich verspreidend melanoom in stadium III

<sup>d</sup> Waaronder geneesmiddelenovergevoeligheid

<sup>e</sup> Bloeding uit verschillende plekken, waaronder intracraniale bloedingen en fatale bloedingen

<sup>f</sup> Pijn in bovenbuik en pijn in onderbuik

<sup>g</sup> Erytheem, gegeneraliseerd erytheem

<sup>h</sup> Spierspasmen, musculoskeletale stijfheid

### Omschrijving van specifieke bijwerkingen

#### Plaveiselcelcarcinoom van de huid

In onderzoek MEK115306 met dabrafenibmonotherapie, trad plaveiselcelcarcinoom van de huid (inclusief gevallen geclassificeerd als keratoacanthoom of het subtype gemengd keratoacanthoom) op bij 10% van de patiënten en ongeveer 70% van de gevallen trad op binnen de eerste 12 weken van de behandeling, met een mediane tijd tot ontstaan van 8 weken. In de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenib in combinatie met trametinib ontwikkelde 2% van de patiënten cuSCC en traden deze gevallen later op dan met dabrafenibmonotherapie, met een mediane tijd tot het ontstaan van 18-31 weken. Alle patiënten die dabrafenib kregen als monotherapie of in combinatie met trametinib die cuSCC ontwikkelden vervolgden de behandeling zonder dosisaanpassing.

#### Nieuw primair melanoom

In klinisch onderzoek met dabrafenib als monotherapie en in combinatie met trametinib in melanoom-onderzoeken zijn nieuwe primaire melanomen gerapporteerd. Gevallen werden behandeld met excisie en vereisten geen behandelaanpassing (zie rubriek 4.4). Geen nieuw primair melanoom werd gerapporteerd in het Fase II NSCLC-onderzoek (BRF113928).

#### Niet-cutane maligniteit

Activering van MAP-kinasesignalering in wildtype BRAF-cellen die blootgesteld zijn aan BRAF-remmers kan leiden tot een verhoogd risico van niet-cutane maligniteiten, waaronder die met RAS-mutaties (zie rubriek 4.4). Niet-cutane maligniteiten werden gemeld bij 1% (6/586) van de patiënten in de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenibmonotherapie en bij <1% (8/1076) van de patiënten in de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenib in combinatie met trametinib. Gevallen van RAS-afhankelijke maligniteiten zijn waargenomen bij dabrafenib als monotherapie en in combinatie met trametinib. Patiënten moeten waar klinisch nodig gecontroleerd worden.

#### Hemorragie

Hemorragische voorvallen, inclusief grote bloedingen en fatale bloedingen, zijn voorgekomen bij patiënten die werden behandeld met dabrafenib in combinatie met trametinib. Raadpleeg de SPC van trametinib.

#### Verlaging van de LVEF/linkerventrikeldisfunctie

Een verlaagde LVEF is gemeld bij 6% (65/1076) van de patiënten in de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenib in combinatie met trametinib. De meeste gevallen waren asymptomatisch en omkeerbaar. Patiënten met LVEF lager dan de 'institutional lower limit of normal' (IULN) werden niet geïncludeerd in de klinische onderzoeken met dabrafenib. Dabrafenib in combinatie met trametinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met aandoeningen die de linkerventrikelfunctie zouden kunnen verzwakken. Raadpleeg de SPC van trametinib.

### Pyrexie

Koorts is gerapporteerd in klinische onderzoeken met dabrafenib als monotherapie en in combinatie met trametinib; de incidentie en de ernst van pyrexie zijn echter verhoogd bij de combinatietherapie (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die dabrafenib in combinatie met trametinib kregen en pyrexie ontwikkelden, trad ongeveer de helft van de eerste aanvallen van pyrexie op binnen de eerste behandelmaand en had een derde van de patiënten 3 of meer aanvallen. Binnen de samengevoegde veiligheidspopulatie werden bij 1% van de patiënten die dabrafenib als monotherapie kregen, ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen geïdentificeerd als koorts met ernstige rigors, dehydratie, hypotensie en/of acute nierinsufficiëntie van prerenale oorsprong bij personen met een normale nierfunctie bij baseline. Het begin van deze ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen vond meestal plaats in de eerste behandelmaand. Patiënten met ernstige niet-infectieuze koortsaanvallen reageerden goed op dosisonderbreking en/of dosisverlaging en ondersteunende zorg (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

### Leverbijwerkingen

In klinisch onderzoek met dabrafenib in combinatie met trametinib zijn leverbijwerkingen gemeld. Raadpleeg de SPC van trametinib.

### Hypertensie

Verhogingen van de bloeddruk geassocieerd met dabrafenib in combinatie met trametinib zijn gerapporteerd bij patiënten met of zonder al bestaande hypertensie. De bloeddruk moet worden gemeten op baseline en worden gecontroleerd gedurende de behandeling en hypertensie moet door middel van een standaardbehandeling onder controle worden gehouden.

### Artralgie

Artralgie werd zeer vaak gerapporteerd bij de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenibmonotherapie (25%) en van dabrafenib in combinatie met trametinib (25%), hoewel dit in ernst vooral Graad 1 en Graad 2 was met soms (<1%) Graad 3; er werden geen voorvallen van Graad 4 gemeld.

### Hypofosfatemie

Hypofosfatemie werd vaak gerapporteerd bij de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenibmonotherapie (7%) en van dabrafenib in combinatie met trametinib (4%). Hierbij moet opgemerkt worden dat ongeveer de helft (4%) en 1% van deze gevallen bij respectievelijk dabrafenibmonotherapie en bij dabrafenib in combinatie met trametinib, van ernst Graad 3 waren.

### Pancreatitis

Pancreatitis is gemeld bij dabrafenibmonotherapie en in combinatie met trametinib. Onverklaarbare abdominale pijn moet onmiddellijk onderzocht worden, met meting van de serumamylase en -lipase. Patiënten dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden wanneer dabrafenib weer wordt gestart na een aanval van pancreatitis (zie rubriek 4.4).

### Nierfalen

Nierfalen als gevolg van koortsgelateerde prerenale azotemie of granulomateuze nefritis kwam soms voor; er werd echter geen dabrafenib-onderzoek uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie (gedefinieerd als creatinine > 1,5 x ULN). In deze situatie is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.4).

### Speciale patiëntengroepen

#### Ouderen

Van het totaal aantal patiënten in de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenibmonotherapie (n = 578) was 22% 65 jaar of ouder en 6% 75 jaar of ouder. In vergelijking met jongere patiënten (< 65) hadden meer patiënten ≥ 65 jaar bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging van het onderzoeksgeneesmiddel (22% versus 12%) of onderbrekingen (39% versus 27%). Daarnaast kregen oudere patiënten ernstiger bijwerkingen in vergelijking met jongere patiënten (41% versus 22%). Er werden geen algemene verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen deze patiënten en jongere patiënten.

In de samengevoegde veiligheidspopulatie van dabrafenib in combinatie met trametinib (n = 1076) waren 265 patiënten (25%)  $\geq 65$  jaar oud; 62 patiënten (6%) waren  $\geq 75$  jaar oud. In alle klinische onderzoeken was het aandeel van patiënten met bijwerkingen vergelijkbaar in de leeftijdsgroep  $< 65$  jaar en die  $\geq 65$  jaar. Patiënten  $\geq 65$  jaar hadden meer kans op ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot het permanent stoppen van het geneesmiddel, dosisreductie en dosisonderbreking dan patiënten  $< 65$  jaar.

#### Dabrafenib in combinatie met trametinib bij patiënten met hersenmetastasen

De veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van dabrafenib en trametinib zijn beoordeeld in een multi-cohort, open-label, Fase II-onderzoek bij patiënten met een BRAF V600-gemuteerd melanoom dat uitgezaaid is naar de hersenen. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij deze patiënten lijkt in overeenstemming te zijn met het samengevoegde veiligheidsprofiel van de combinatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationaal meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### 4.9 Overdosering

Er bestaat geen specifieke behandeling voor een overdosis dabrafenib. Als overdosering voorkomt, moet de patiënt, indien nodig, ondersteunend worden behandeld met passende controle.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, B-Raf serine-threoninekinase (BRAF)-remmers, ATC-code: L01EC02

#### Werkingsmechanisme

Dabrafenib is een remmer van RAF-kinases. Oncogene mutaties in BRAF leiden tot constitutieve activering van de RAS-/RAF-/MEK-/ERK-route. BRAF-mutaties zijn geïdentificeerd in een hoge frequentie bij specifieke typen kanker, waaronder ongeveer 50% van de melanomen. De vaakst waargenomen BRAF-mutatie is V600E, die verantwoordelijk is voor ongeveer 90% van de BRAF-mutaties die worden gezien bij melanoom.

Preklinische gegevens uit biochemische assays hebben aangetoond dat dabrafenib BRAF-kinases met activerende codon 600-mutaties remt (zie Tabel 5).

Tabel 5 Kinaseremmende werking van dabrafenib tegen RAF-kinases

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

Dabrafenib toonde suppressie van een secundaire farmacodynamische biomarker (gefosforyleerde ERK) en remde celgroei van BRAF V600-mutante melanoomcellijnen, zowel *in vitro* als in diermodellen.

Bij patiënten met melanoom dat positief was voor de BRAF V600-mutatie leidde de toediening van dabrafenib tot een remming van gefosforyleerde ERK in de tumor ten opzichte van baseline.

#### Combinatie met trametinib

Trametinib is een reversibele, uiterst selectieve, allosterische remmer van door mitogeen geactiveerde extracellulair signaal gereguleerd kinase 1 (MEK1)- en MEK2-activering en –kinase-activiteit. MEK-eiwitten zijn bestanddelen van de extracellulair signaal gereguleerd kinase (ERK)-route. Als dusdanig remmen trametinib en dabrafenib twee kinasen in deze route, MEK en RAF, en daarom verschaft de combinatie gelijktijdige remming van de route. De combinatie van dabrafenib en trametinib heeft *in vitro* anti-tumor activiteit laten zien in BRAF V600-mutatiepositieve melanoomcellijnen en vertraagt het optreden van *in vivo* resistentie in BRAF V600-mutatiepositieve melanoomxenograften.

#### Bepaling van de BRAF-mutatiestatus

Alvorens dabrafenib of de combinatie met trametinib te gebruiken, moeten patiënten een bevestiging hebben dat de tumor positief is voor de BRAF V600-mutatie, door middel van een gevalideerde test. In de klinische Fase II- en III-onderzoeken was voor de screening voor geschiktheid een centraal uitgevoerde test nodig op aanwezigheid van de BRAF V600-mutatie, door middel van een BRAF-mutatieassay die werd uitgevoerd op het recentste beschikbare tumormonster. Een primaire tumor of tumor van een metastaselocatie werd getest met een assay die nog in onderzoek is (investigational use only, IUO). De IUO is een allelspecifieke polymerasekettingreactie-assay (PCR-assay) die wordt uitgevoerd op DNA dat is geïsoleerd uit formaline-gefixeerd en in paraffine ingebed (FFPE) tumorweefsel. De assay werd specifiek ontworpen om de V600E- en V600K-mutaties te onderscheiden. Alleen patiënten met tumoren die positief waren voor de BRAF V600E- of V600K-mutatie konden meedoen met het onderzoek.

Vervolgens werden alle patiëntmonsters opnieuw getest met behulp van de gevalideerde THxID BRAF-assay van bioMerieux (bMx), die CE-markering heeft. De bMx THxID BRAF-assay is een allelspecifieke PCR die wordt uitgevoerd op DNA dat is geïsoleerd uit FFPE-tumorweefsel. De assay werd ontworpen om met hoge gevoeligheid de BRAF V600E- en V600K-mutaties te detecteren (tot 5% V600E- en V600K-sequentie in een achtergrond van wild-typesequentie van uit FFPE-weefsel afkomstig DNA). Niet-klinisch en klinisch onderzoek met retrospectieve bidirectionele Sanger-sequentieanalyses heeft aangetoond dat de test met lagere gevoeligheid ook de minder vaak voorkomende BRAF V600D-mutatie en V600E-/K601E-mutatie detecteert. Bij de monsters uit het niet-klinisch en klinisch onderzoek (n = 876) die bij de THxID BRAF-assay positief voor de mutatie bleken te zijn en die vervolgens geanalyseerd werden door middel van sequencing met de referentiemethode, was de specificiteit van de assay 94%.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Inoperabel of gemetastaseerd melanoom

###### • Dabrafenib in combinatie met trametinib

###### Behandelingsnaïeve patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van de aanbevolen dosis van trametinib (2 mg eenmaal daags) in combinatie met dabrafenib (150 mg tweemaal daags) voor de behandeling van volwassen patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie werd onderzocht in twee klinische Fase III-onderzoeken en een ondersteunend Fase I/II-onderzoek.

###### MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 was een gerandomiseerd, dubbelblind Fase III-onderzoek ter vergelijking van de combinatie van dabrafenib en trametinib met dabrafenib en placebo in de eerstelijns therapie voor patiënten met inoperabel (stadium IIIC) of gemetastaseerd (stadium IV) BRAF V600E/K mutatiepositief cutaan melanoom. Het primaire eindpunt van het onderzoek was progressievrije overleving (PFS), met algehele overleving (OS) als belangrijk secundair eindpunt. De proefpersonen werden gestratificeerd naar lactaatdehydrogenase (LDH)-niveau (> de bovengrens van normaal (ULN) versus ≤ ULN) en BRAF mutatie (V600E versus V600K).

In totaal werden 423 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar ofwel combinatie (N = 211) of dabrafenib (N = 212). De meeste proefpersonen waren Kaukasisch (> 99%) en mannelijk (53%), met een mediane leeftijd van 56 jaar (28% ≥65 jaar). De meerderheid van de patiënten had stadium IVM1c ziekte (67%). De meeste patiënten hadden LDH ≤ULN (65%), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 (72%) en viscerale ziekte (73%) op baseline. De meeste patiënten hadden een BRAF V600E-mutatie (85%). Patiënten met hersenmetastasen werden niet opgenomen in het onderzoek.

De mediane OS en geschatte 1, 2, 3, 4 en 5-jaarsoverlevingspercentages worden weergegeven in tabel 6. De mediane OS voor de combinatiearm was ongeveer 7 maanden langer dan die voor dabrafenibmonotherapie (25,8 maanden versus 18,7 maanden) met een 5-jaarsoverlevingspercentage van 32% voor de combinatie-therapie versus 27% voor de dabrafenibmonotherapie (tabel 6, figuur 1), bleek uit een OS-analyse na 5 jaar. De Kaplan-Meier-OS-curve lijkt zich te stabiliseren van 3 tot 5 jaar (zie figuur 1). Het algehele 5-jaarsoverlevingspercentage was 40% (95%-BI: 31,2, 48,4) in de combinatiearm versus 33% (95%-BI: 25,0, 41,0) in de dabrafenibmonotherapie-arm voor patiënten met een normaal lactaatdehydrogenaseniveau op baseline en 16% (95%-BI: 8,4, 26,0) in de combinatiearm versus 14% (95%-BI: 6,8, 23,1) in de dabrafenibmonotherapie-arm voor patiënten met een verhoogd lactaatdehydrogenaseniveau op baseline.

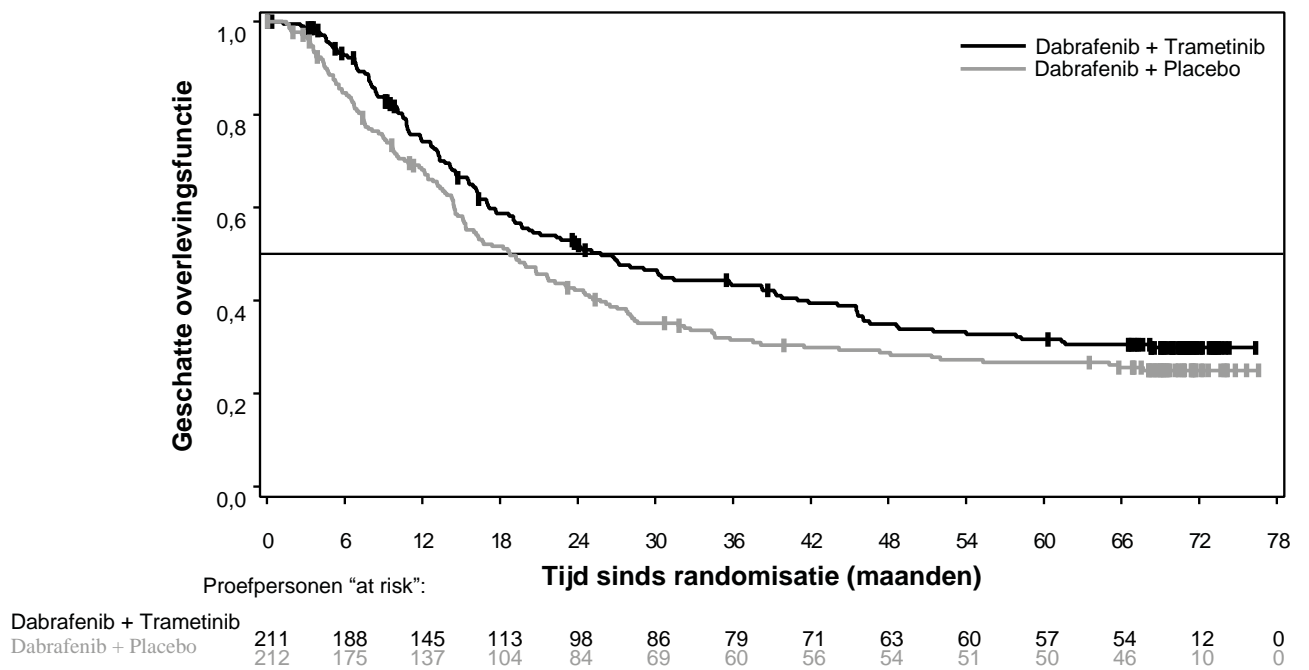
Tabel 6 Resultaten voor algeheel overlevingspercentage van onderzoek MEK115306 (COMBI-d)

	OS-analyse (cut-offdatum: 12 januari 2015)		5-jaars-OS-analyse (cut-offdatum: 10 december 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib+ Placebo (n=212)
<b>Aantal patiënten</b>				
Dood (incident), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
<b>Schattingen van OS (maanden)</b>				
Mediaan (95%- BI)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Hazardratio (95%-BI)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
p-waarde	0,011		n.v.t.	
<b>Algehele geschatte overleving, % (95%-BI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=211)</b>		<b>Dabrafenib + Placebo (n=212)</b>	
Na 1 jaar	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
Na 2 jaar	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
Na 3 jaar	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
Na 4 jaar	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
Na 5 jaar	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	

NR = niet bereikt ('not reached'), n.v.t. = niet van toepassing



Figuur 1 Kaplan-Meier-curven algehele overleving van onderzoek MEK115306 (ITT populatie)



Verbeteringen voor het primaire eindpunt PFS bleven bestendig over een periode van 5 jaar in de combinatiearm in vergelijking met dabrafenibmonotherapie. Verbeteringen werden ook waargenomen voor het algehele responspercentage (ORR) en een langere responsduur (DoR) werd ook waargenomen in de combinatiearm vergeleken met dabrafenibmonotherapie (Tabel 7).

Tabel 7 Werkzaamheidsresultaten van onderzoek MEK115306 (COMBI-d)

Eindpunt	Primaire analyse (cut-offdatum: 26 augustus 2013)		Bijgewerkte analyse (cut-offdatum: 12 januari 2015)		5-jaarsanalyse (cut-offdatum: 10 december 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
<b>PFS<sup>a</sup></b>						
Progressieve ziekte of overlijden, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Mediane PFS (maanden) (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)
Hazardratio (95 % CI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
P-waarde	0,035		<0,001 <sup>f</sup>		n.v.t.	
<b>ORR<sup>b</sup></b> % (95 % CI)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3, 60,2)	69 (62,5, 75,4)	54 (46,8, 60,6)
ORR verschil (95 % CI)	15 <sup>e</sup> (5,9, 24,5)		15 <sup>e</sup> (6,0, 24,5)		n.v.t.	
P-waarde	0,0015		0,0014 <sup>f</sup>		n.v.t.	
<b>DoR<sup>c</sup></b> (maanden) Mediaan (95 % CI)	9,2 <sup>d</sup> (7,4, NR)	10,2 <sup>d</sup> (7,5, NR)	12,9 (9,4,19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,9 (9,3, 18,4)	10,2 (8,3, 13,8)

a – Progressievrije overleving (door onderzoeker beoordeeld)

b – Algeheel responspercentage = Complete respons + Partiële respons

c – Responsduur

d – Ten tijde van het opstellen van het rapport van het onderzoek was de meerderheid ( $\geq 59\%$ ) van de door de onderzoeker beoordeelde responses nog steeds gaande.

e – ORR verschil berekend op basis van het onafgeronde ORR resultaat

f – Bijgewerkte analyse was niet vooraf gepland en de p-waarde was niet aangepast voor meerdere testen

NR = Niet bereikt

n.v.t. = niet van toepassing

MEK116513 (COMBI-v):

Onderzoek MEK116513 was een 2-armig, gerandomiseerd, open-label, Fase III-onderzoek ter vergelijking van dabrafenib en trametinib combinatietherapie met vemurafenibmonotherapie in BRAF V600-mutatie-positieve inoperabele of gemetastaseerde melanomen. Het primaire eindpunt van het onderzoek was OS, met PFS als belangrijk secundair eindpunt. De proefpersonen werden gestratificeerd naar lactaatdehydrogenase (LDH)-niveau (> de bovengrens van normaal (ULN) versus ≤ ULN) en BRAF mutatie (V600E versus V600K).

In totaal werden 704 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar combinatietherapie of vemurafenib. De meeste proefpersonen waren Kaukasisch (> 96%) en mannelijk (55%), met een mediane leeftijd van 55 jaar (24% ≥ 65 jaar). De meerderheid van de patiënten had stadium IV M1c ziekte (61% in totaal). De meeste patiënten hadden LDH ≤ ULN (67%), ECOG performance status van 0 (70%) en viscerale ziekte (78%) op baseline. In totaal had 54% van de proefpersonen < 3 tumorlocaties op baseline. De meeste patiënten hadden BRAF V600E-mutatiepositieve melanoom (89%). Patiënten met hersenmetastasen werden niet opgenomen in het onderzoek.

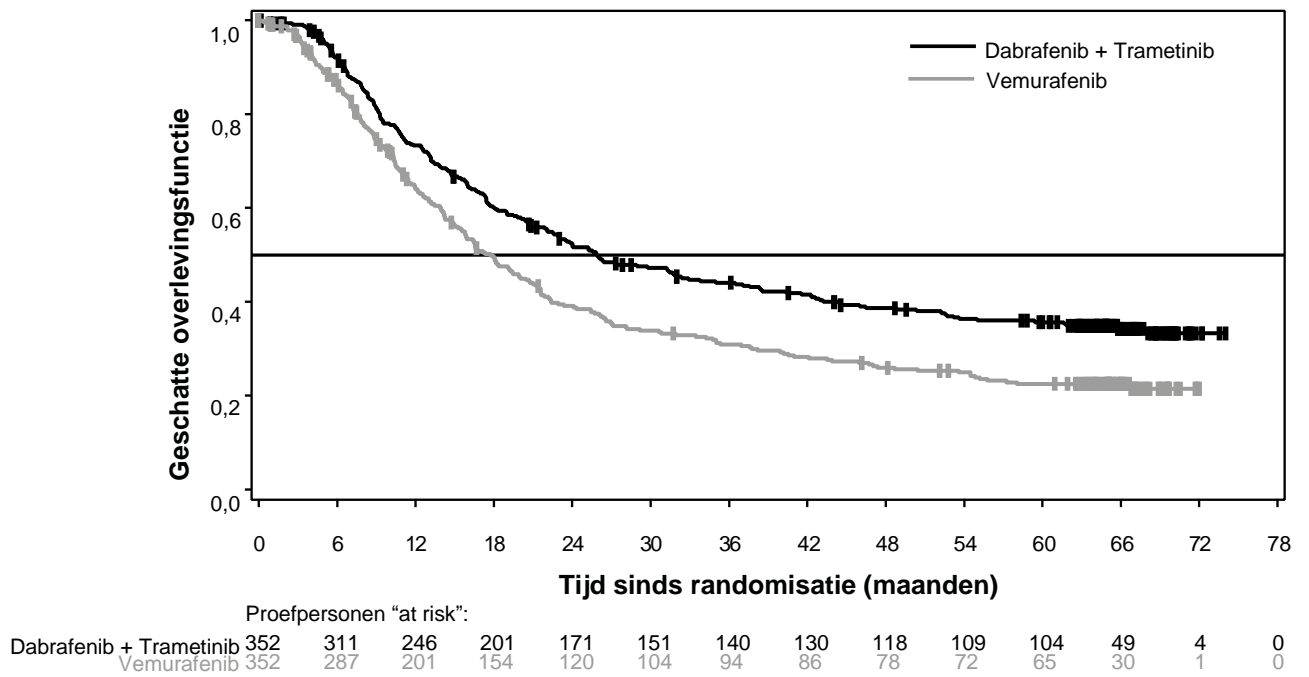
De mediane OS en geschatte 1, 2, 3, 4 en 5-jaarsoverlevingspercentages worden weergegeven in tabel 8. De mediane OS voor de combinatiarm was ongeveer 8 maanden langer dan de mediane OS voor vemurafenibmonotherapie (26,0 maanden versus 17,8 maanden) met een 5-jaarsoverlevingspercentage van 36% voor de combinatietherapie versus 23% voor de vemurafenibmonotherapie (tabel 8, figuur 2), bleek uit een OS-analyse na 5 jaar. De Kaplan-Meier-OS-curve lijkt zich te stabiliseren van 3 tot 5 jaar (zie figuur 2). Het algehele 5-jaarsoverlevingspercentage was 46% (95%-BI: 38,8, 52,0) in de combinatiarm versus 28% (95%-BI: 22,5, 34,6) in de vemurafenibmonotherapie-arm voor patiënten met een normaal lactaatdehydrogenaseniveau op baseline en 16% (95%-BI: 9,3, 23,3) in de combinatiarm versus 10% (95%-BI: 5,1, 17,4) in de vemurafenibmonotherapie-arm voor patiënten met een verhoogd lactaatdehydrogenaseniveau op baseline.

Tabel 8 Resultaten voor algeheel overlevingspercentage van onderzoek MEK116513 (COMBI-v)

	OS-analyse (cut-offdatum: 13 maart 2015)		5-jaars-OS-analyse (cut-offdatum: 08 oktober 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>Aantal patiënten</b>				
Dood (incident), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
<b>Schattingen van OS (maanden)</b>				
Mediaan (95%- BI)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Aangepaste hazardratio (95%- BI)		0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)
p-waarde		<0,001		n.v.t.
<b>Algehele geschatte overleving, % (95%-BI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=352)</b>		<b>Vemurafenib (n=352)</b>	
Na 1 jaar	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Na 2 jaar	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
Na 3 jaar	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
Na 4 jaar	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
Na 5 jaar	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	

NR = niet bereikt ('not reached'), n.v.t. = niet van toepassing

Figuur 2 Kaplan-Meier-curven algehele overleving van onderzoek MEK116513



Verbeteringen voor het secundaire eindpunt PFS bleven bestendig over een periode van 5 jaar in de combinatiearm in vergelijking met vemurafenibmonotherapie. Verbeteringen werden ook waargenomen voor ORR en een langere DoR werd ook waargenomen in de combinatiearm vergeleken met vemurafenibmonotherapie (Tabel 9).

Tabel 9 Werkzaamheidsresultaten van onderzoek MEK116513 (COMBI-v)

Eindpunt	Primaire analyse (Cut-offdatum: 17 april 2014)		5-jaarsanalyse (cut-offdatum: 08 oktober 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>PFS<sup>a</sup></b>				
Progressieve ziekte of overlijden, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Mediane PFS (maanden) (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)
Hazardratio (95 % CI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
P-waarde	<0,001		n.v.t.	
<b>ORR<sup>b</sup></b> % (95 % CI)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
ORR verschil (95 % CI)	13 (5,7, 20,2)		n.v.t.	
P-waarde	0,0005		n.v.t.	
<b>DoR<sup>c</sup> (maanden)</b> Mediaan (95 % CI)	13,8 <sup>d</sup> (11,0, NR)	7,5 <sup>d</sup> (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)

a – Progressievrije overleving (door onderzoeker beoordeeld)

b – Algeheel responspercentage = Complete respons + Partiële respons

c – Responsduur

d – Ten tijde van het opstellen van het rapport van het onderzoek was de meerderheid (59% van dabrafenib + trametinib en 42% van vemurafenib) van de door de onderzoeker beoordeelde responses nog steeds gaande.

NR = Niet bereikt

n.v.t. = niet van toepassing

#### *Voorafgaande behandeling met een BRAF-remmer*

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten die behandeld worden met de combinatie van dabrafenib met trametinib die progressief zijn geworden op een voorafgaande BRAF-remmer.

Deel B van onderzoek BRF113220 bevatte een cohort van 26 patiënten die op een BRAF-remmer progressief waren geworden. De combinatietherapie van trametinib 2 mg eenmaal daags en dabrafenib 150 mg tweemaal daags liet beperkte klinische activiteit zien bij patiënten bij wie de ziekte progressief was geworden ondanks behandeling met een BRAF-remmer. De door de onderzoeker beoordeelde bevestigde respons was 15% (95%-BI: 4,4, 34,9) en de mediane PFS was 3,6 maanden (95%-BI: 1,9, 5,2). Vergelijkbare resultaten werden gezien in deel C van dit onderzoek bij de 45 patiënten die overgezet werden van dabrafenibmonotherapie naar de combinatietherapie van trametinib 2 mg eenmaal daags en dabrafenib 150 mg tweemaal daags. Bij deze patiënten werd een bevestigde respons van 13% (95%-BI: 5,0, 27,0) waargenomen met een mediane PFS van 3,6 maanden (95%-BI: 2, 4).

### Patiënten met hersenmetastasen

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib in combinatie met trametinib bij patiënten met een BRAF mutatiepositief melanoom dat uitgezaaid is naar de hersenen is onderzocht in een niet-gerandomiseerd, open-label, multicenter, Fase II-onderzoek (COMBI-MB onderzoek). In totaal werden 125 patiënten opgenomen in 4 cohorten:

- Cohort A: patiënten met BRAFV600E gemuteerd melanoom met asymptomatische hersenmetastasen zonder voorafgaande lokale hersengerichte therapie en een ECOG performance status van 0 of 1.
- Cohort B: patiënten met BRAFV600E gemuteerd melanoom met asymptomatische hersenmetastasen met voorafgaande lokale hersengerichte therapie en een ECOG performance status van 0 of 1.
- Cohort C: patiënten met BRAFV600D/K/R gemuteerd melanoom met asymptomatische hersenmetastasen met of zonder voorafgaande lokale hersengerichte therapie en een ECOG performance status van 0 of 1.
- Cohort D: patiënten met BRAFV600D/E/K/R gemuteerd melanoom met asymptomatische hersenmetastasen met of zonder voorafgaande lokale hersengerichte therapie en een ECOG performance status van 0 of 1 of 2.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de intracraniale respons in cohort A, gedefinieerd als het percentage patiënten met een bevestigde intracraniale respons beoordeeld door de onderzoeker met behulp van aangepaste Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1. Intracraniale respons beoordeeld door de onderzoeker in Cohorten B, C en D waren secundaire eindpunten van het onderzoek. Vanwege de kleine steekproefomvang weerspiegeld door brede 95%-BI's, moeten de resultaten in de Cohorten B, C en D voorzichtig worden geïnterpreteerd. De resultaten van de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 10.

Tabel 10 Gegevens over werkzaamheid door beoordeling van de onderzoekers uit het COMBI-MB-onderzoek

	<b>Populatie van alle behandelde patiënten</b>			
<b>Eindpunten/ beoordeling</b>	<b>Cohort A N=76</b>	<b>Cohort B N=16</b>	<b>Cohort C N=16</b>	<b>Cohort D N=17</b>
<b>Intracraniale responspercentage, % (95 % CI)</b>				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	59% (32,9, 81,6)
<b>Duur van intracraniale respons, mediaan, maanden (95%-BI)</b>				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
<b>Algeheel responspercentage (ORR), % (95%-BI)</b>				
	59% (47,3, 70,4)	56% (29,9, 80,2)	44% (19,8, 70,1)	65% (38,3, 85,8)
<b>Progressievrije overleving, mediaan, maanden (95%-BI)</b>				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
<b>Algehele overleving, mediaan, maanden (95%-BI)</b>				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, NR)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)

CI = betrouwbaarheidsinterval

NR = Niet bereikt ('not reached')

- Dabrafenibmonotherapie

De werkzaamheid van dabrafenib bij de behandeling van volwassen patiënten met een niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom dat positief is voor de BRAF V600-mutatie is onderzocht in 3 klinische onderzoeken (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] en BRF113710 [BREAK-2]) waaraan werd deelgenomen door patiënten met BRAF V600E- en/of V600K-mutaties.

In deze klinische onderzoeken waren in totaal 402 patiënten met een BRAF V600E-mutatie en 49 patiënten met een BRAF V600K-mutatie opgenomen. Patiënten met melanoom met BRAF-mutaties anders dan V600E werden uitgesloten van het bevestigingsonderzoek en in eenarmige klinische onderzoeken leek de activiteit bij patiënten met de V600K-mutatie lager dan bij V600E-tumoren.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een melanoom met een BRAF V600-mutatie anders dan V600E en V600K. De werkzaamheid van dabrafenib bij patiënten die eerder werden behandeld met een proteïnekinaseremmer is niet onderzocht.

*Patiënten die niet eerder behandeld werden (resultaten uit het Fase III-onderzoek [BREAK-3])*

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib werden beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label Fase III-onderzoek [BREAK 3] ter vergelijking van dabrafenib met dacarbazine (DTIC) bij patiënten met gevorderd (niet-reseceerbaar stadium III) of gemetastaseerd (stadium IV) BRAF V600-mutatiepositief melanoom die niet eerder behandeld werden. Patiënten met melanoom veroorzaakt door andere dan V600 BRAF-mutaties, waren uitgesloten van deelname.

De primaire doelstelling van dit onderzoek was het beoordelen van de werkzaamheid van dabrafenib in vergelijking met DTIC met betrekking tot PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker. Patiënten in de DTIC-arm mochten overstappen op dabrafenib na een onafhankelijke radiografische bevestiging van initiële progressie. Kenmerken op baseline waren evenwichtig verdeeld over de behandelgroepen. Zestig procent van de patiënten was man en 99,6% was Kaukasisch; de mediane leeftijd was 52 jaar en 21% van de patiënten was  $\geq 65$  jaar, 98,4% had een ECOG-status van 0 of 1, en 97% van de patiënten had een gemetastaseerde ziekte.

Tijdens de vooraf gedefinieerde analyse, met een data cut-off op 19 december 2011, werd een significante verbetering behaald in het primaire eindpunt PFS (HR = 0,30; 95%-BI 0,18, 0,51;  $p < 0,0001$ ). Werkzaamheidsresultaten van de primaire analyse en een post hoc-analyse met een aanvullende follow-up van 6 maanden worden samengevat in Tabel 11. OS-gegevens uit een aanvullende post hoc-analyse gebaseerd op een data cut-off op 18 december 2012 worden getoond in Figuur 3.

Tabel 11 Werkzaamheid bij niet eerder behandelde patiënten (BREAK-3-onderzoek, 25 juni 2012)

	Gegevens per 19 december 2011		Gegevens per 25 juni 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
<b>Progressievrije overleving</b>				
Mediaan, maanden (95%-BI)	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%-BI)	0,30 (0,18, 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24, 0,58) P < 0,0001	
<b>Totale respons<sup>a</sup></b>				
% (95%-BI) <sup>b</sup>	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
<b>Duur van de respons</b>				
Mediaan, maanden (95%-BI)	N=99 5,6 (4,8, NB)	N=12 NB (5,0, NB)	N=110 8,0 (6,6, 11,5)	N=15 7,6 (5,0, 9,7)

Afkortingen: CI: betrouwbaarheidsinterval; DTIC: dacarbazine; HR: hazardratio; NB: niet behaald

<sup>a</sup> Gedefinieerd als bevestigde volledige + partiële respons

Op de cut-off datum van 25 juni 2012 waren vijfendertig (55,6%) van de 63 patiënten die waren gerandomiseerd naar DTIC, overgestapt op dabrafenib. 63% van de patiënten die naar dabrafenib waren gerandomiseerd en 79% van de patiënten die naar DTIC waren gerandomiseerd, vertoonden progressie of waren overleden. Mediane PFS na overstap was 4,4 maanden.

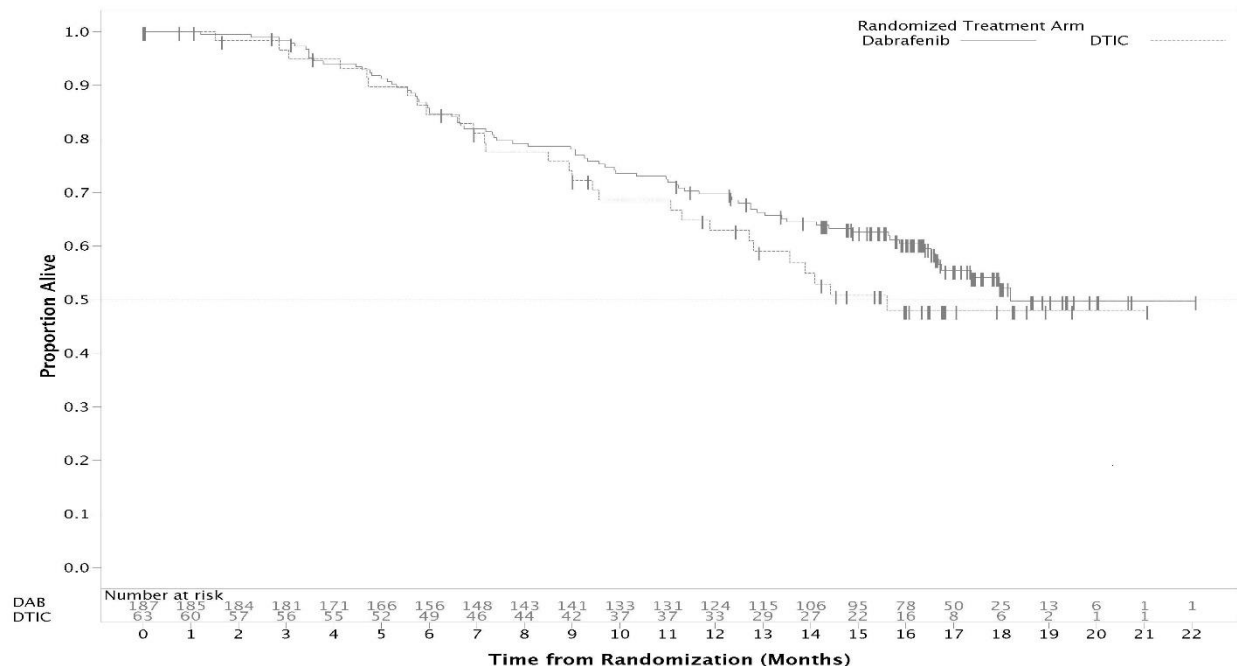
Tabel 12 Overlevingsgegevens uit de primaire analyse en post hoc-analyses

Cut-off datum	Behandeling	Aantal sterfgevallen (%)	Hazardratio (95%-BI)
19 december 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25, 1,48) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	21 (11%)	
25 juni 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44, 1,29) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	55 (29%)	
18 december 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48, 1,21) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	78 (42%)	

<sup>(a)</sup> Patiënten werden niet gecensureerd op het tijdstip dat ze overstapten

OS-gegevens van een verdere post hoc-analyse gebaseerd op cut-off datum 18 december 2012, lieten een OS-percentages na 12 maanden zien van 63% en 70% voor respectievelijk de DTIC- en dabrafenib-behandeling.

Figuur 3 Kaplan-Meier-curven van de totale overleving (BREAK-3) (18 december 2012)





*Patiënten met hersenmetastasen (resultaten uit het Fase II-onderzoek (BREAK-MB))*

BREAK-MB was een multicenter, open-label Fase II-onderzoek met twee cohorten dat was opgezet om de intracraniale respons op dabrafenib te beoordelen bij patiënten met histologisch bevestigd melanoom (stadium IV) dat positief was voor een BRAF-mutatie (V600E of V600K) en dat was gemetastaseerd naar de hersenen. Patiënten werden opgenomen in cohort A (patiënten zonder eerdere lokale behandeling voor hersenmetastasen) of cohort B (patiënten die eerder lokale behandeling voor hersenmetastasen kregen).

Het primaire eindpunt van het onderzoek was het totale intracraniale responspercentage (OIRR) in de patiëntengroep met V600E, zoals beoordeeld door de onderzoekers. Het bevestigde OIRR en de andere werkzaamheidsresultaten zoals beoordeeld door de onderzoekers worden gegeven in Tabel 13.

Tabel 13 Werkzaamheidsgegevens bij patiënten met hersenmetastasen (BREAK-MB-onderzoek)

	<b>Totale groep behandelde personen</b>			
	<b>BRAF V600E (primair)</b>		<b>BRAF V600K</b>	
	<b>Cohort A N=74</b>	<b>Cohort B N=65</b>	<b>Cohort A N=15</b>	<b>Cohort B N=18</b>
<b>Totale intracraniale responspercentage, % (95 % CI)<sup>a</sup></b>				
	39% (28,0, 51,2) P < 0,001 <sup>b</sup>	31% (19,9, 43,4) P < 0,001 <sup>b</sup>	7% (0,2, 31,9)	22% (6,4, 47,6)
<b>Duur van de intracraniale respons, mediaan, maanden (95%-BI)</b>				
	N=29 4,6 (2,8, NR)	N=20 6,5 (4,6, 6,5)	N=1 2,9 (NB, NB)	N=4 3,8 (NB, NB)
<b>Totale respons, % (95%-BI)<sup>a</sup></b>				
	38% (26,8, 49,9)	31% (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28% (9,7, 53,5)
<b>Duur van de respons, mediaan, maanden (95%-BI)</b>				
	N=28 5,1 (3,7, NR)	N=20 4,6 (4,6, 6,5)	NVT	N=5 3,1 (2,8, NB)
<b>Progressievrije overleving, mediaan, maanden (95%-BI)</b>				
	3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)
<b>Totale overleving, mediaan, maanden (95%-BI)</b>				
Mediaan, maanden	7,6 (5,9, NB)	7,2 (5,9, NB)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NB)

Afkortingen: CI: betrouwbaarheidsinterval; NB: niet behaald; NVT: niet van toepassing

a Bevestigde respons

b Dit onderzoek is opgezet om de nulhypothese van OIRR ≤ 10% (gebaseerd op historische resultaten) te onderbouwen of te verwerpen ten gunste van de alternatieve hypothese van OIRR ≥ 30% bij BRAF V600E-mutatiepositieve patiënten

*Patiënten die niet eerder behandeld werden of bij wie ten minste één eerdere systemische behandeling faalde (resultaten uit het Fase II-onderzoek [BREAK-2])*

BRF113710 (BREAK-2) was een multicenteronderzoek met één arm waaraan werd deelgenomen door 92 patiënten met gemetastaseerd melanoom (stadium IV) dat bevestigd positief was voor de BRAF V600E- of V600K-mutatie.

Het door de onderzoeker bevestigde responspercentage bij patiënten met BRAF V600E gemetastaseerd melanoom (n=76) was 59% (95%-BI: 48,2, 70,3) en de mediane DoR was 5,2 maanden (95%-BI: 3,9, niet berekenbaar), op basis van een mediane follow-upduur van 6,5 maanden. Bij patiënten met gemetastaseerd melanoom dat positief was voor BRAF V600K-mutatie (n=16) was het responspercentage 13% (95%-BI: 0,0, 28,7) met een mediane DoR van 5,3 maanden (95%-BI: 3,7, 6,8). Hoewel beperkt door het lage aantal patiënten leek de mediane OS consistent te zijn met gegevens bij patiënten met voor BRAF V600E positieve tumoren.

### Adjuvante behandeling van melanoom in stadium III

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

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib in combinatie met trametinib werden onderzocht in een Fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met cutaan melanoom in stadium III (stadium IIIA [lymfeklier metastase >1 mm], IIIB of IIIC) met een BRAF V600 E/K-mutatie, na complete resectie.

Patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met combinatietherapie (dabrafenib 150 mg tweemaal daags en trametinib 2 mg eenmaal daags) of twee placebo's gedurende een periode van 12 maanden. Inclusivering vereiste complete resectie van het melanoom met complete lymfadenectomie in de 12 weken voorafgaand aan randomisatie. Voorafgaande systemische antitumorbehandeling, inclusief bestraling, was niet toegestaan. Patiënten met een voorgeschiedenis van eerdere maligniteiten kwamen in aanmerking als ze gedurende ten minste 5 jaar ziektevrij waren. Patiënten met maligniteiten met bevestigde activerende RAS-mutaties kwamen niet in aanmerking. Patiënten werden gestratificeerd op basis van BRAF-mutatiestatus (V600E versus V600K) en ziektestadium voorafgaand aan chirurgie met behulp van het American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7<sup>e</sup> editie Melanoma Staging System (op basis van stadium III-sub-stadium, duidend op verschillende niveaus van lymfeklierbetrokkenheid en primaire tumorgrootte en ulceratie). Het primaire eindpunt was door de onderzoeker beoordeelde recidiefvrije overleving (RFS), gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot ziekterecidief of overlijden door welke oorzaak dan ook. Radiologische tumorbeoordeling werd gedurende de eerste 2 jaar elke 3 maanden en daarna elke 6 maanden uitgevoerd, totdat het eerste recidief werd waargenomen. Secundaire eindpunten omvatten algehele overleving (OS; belangrijk secundair eindpunt), afwezigheid van recidief (FFR) en afstandsmetastasevrije overleving (DMFS).

Er werden in totaal 870 patiënten gerandomiseerd naar de arm met de combinatietherapie (n=438) en de arm met placebo (n=432). De meeste patiënten waren Kaukasisch (99%) en man (55%), met een mediane leeftijd van 51 jaar (18% was  $\geq 65$  jaar). Het onderzoek omvatte patiënten met alle sub-stadia van de ziekte in stadium III voorafgaand aan resectie; 18% van deze patiënten had lymfeklierbetrokkenheid die alleen microscopisch identificeerbaar was en geen primaire tumorulceratie. De meerderheid van de patiënten had een BRAF V600E-mutatie (91%). Op het moment van de primaire analyse was de mediane follow-upduur (tijd vanaf randomisatie tot laatste contact of overlijden) was 2,83 jaar in de arm met de combinatie dabrafenib en trametinib en 2,75 jaar in de placeboarm.

Resultaten voor de primaire analyse van RFS worden weergegeven in Tabel 14. Het onderzoek liet voor de primaire uitkomst van RFS een statistisch significant verschil zien tussen de behandelarmen, met een mediane RFS van 16,6 maanden voor de placeboarm en nog niet bereikt voor de combinatiearm (HR: 0,47; 95%-betrouwbaarheidsinterval: (0,39, 0,58);  $p=1,53 \times 10^{-14}$ ). Het waargenomen RFS-voordeel werd consistent aangetoond in subgroepen van patiënten, inclusief leeftijd, geslacht en ras. Resultaten waren ook consistent bij stratificatiefactoren voor ziektestadium en BRAF V600-mutatietype.

Tabel 14 Door onderzoeker beoordeelde RFS-resultaten voor onderzoek BRF115532 (COMBI-AD primaire analyse)

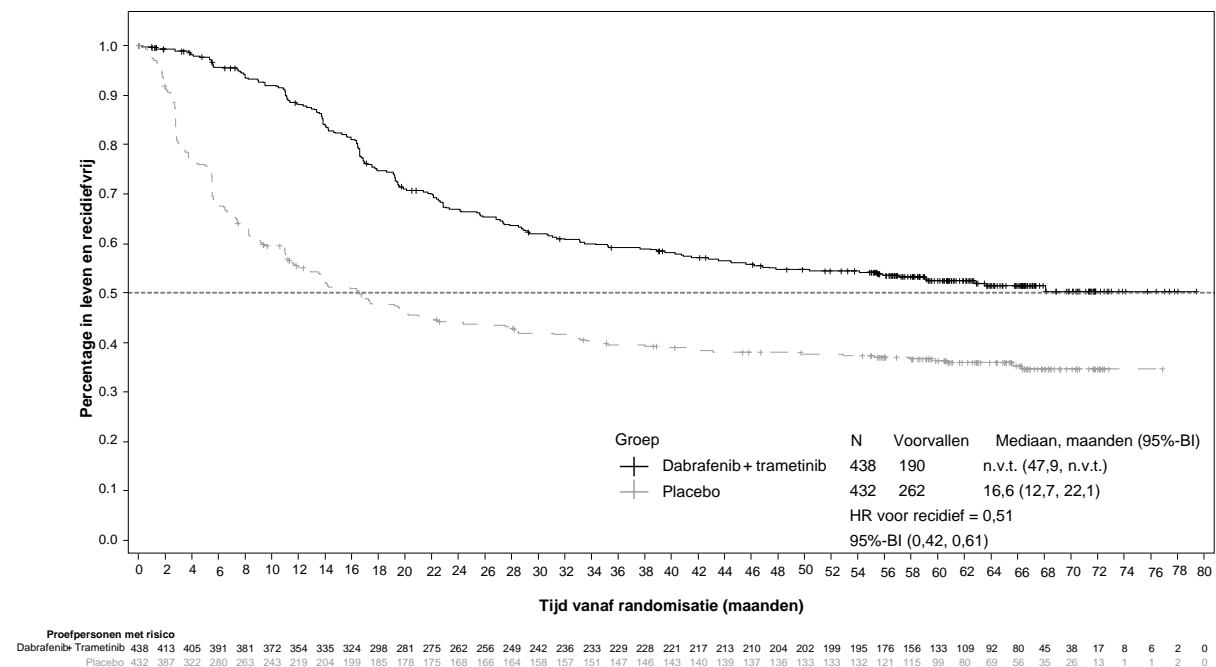
RFS-parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Aantal voorvallen, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Recidief	163 (37%)	247 (57%)
Gerecidiveerd met afstandsmetastase	103 (24%)	133 (31%)
Overlijden	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediaan (maanden)	NR	16,6
(95%-BI)	(44,5, NR)	(12,7, 22,1)
Hazardratio <sup>[1]</sup>	0,47	
(95%-BI)	(0,39, 0,58)	
p-waarde <sup>[2]</sup>	1,53×10 <sup>-14</sup>	
1-jaarspercentage (95%-BI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
2-jaarspercentage (95%-BI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
3-jaarspercentage (95%-BI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

<sup>[1]</sup> Hazardratio wordt verkregen via het gestratificeerde Pike-model.

<sup>[2]</sup> P-waarde wordt verkregen via de tweezijdig gestratificeerde logrank-test (stratificatiefactoren waren ziektestadium – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – en BRAF V600-mutatie-type – V600E vs. V600K)  
NR = niet bereikt ('not reached')

Op basis van bijgewerkte gegevens met een extra follow-up van 29 maanden in vergelijking met de primaire analyse (minimale follow-up van 59 maanden), werd het RFS-voordeel gehandhaafd met een geschatte HR van 0,51 (95%-BI: 0,42, 0,61) (Figuur 4). Het 5-jaars RFS-percentage was 52% (95%-BI: 48, 58) in de combinatiearm vergeleken met 36% (95%-BI: 32, 41) in de placebo-arm.

Figuur 4 Kaplan-Meier-curven van RFS voor onderzoek BRF115532 (ITT population, bijgewerkte resultaten)



Op basis van 153 voorvallen (60 [14%] in de combinatiearm en 93 [22%] in de placeboarm) overeenkomend met een informatiefraction van 26% van het totale streefaantal van 597 OS-voorvallen, was de geschatte hazardratio voor OS 0,57 (95%-BI: 0,42, 0,79; p=0,0006). Deze resultaten voldeden niet aan de vooraf vastgestelde grens om statistische significantie te claimen bij deze eerste tussentijdse OS-analyse (HR=0,50; p=0,000019). Overlevingsschattingen na 1 en 2 jaar vanaf randomisatie waren respectievelijk 97% en 91% in de combinatiearm en 94% en 83% in de placeboarm.

### Niet-kleincellige longkanker

#### Onderzoek BRF113928

De werkzaamheid en veiligheid van dabrafenib in combinatie met trametinib werd onderzocht in een Fase II, drie-cohort, multicenter, niet-gerandomiseerd, open-label onderzoek bij patiënten met stadium IV BRAF V600E-gemuteerd NSCLC. Het primaire eindpunt was ORR, beoordeeld door de onderzoeker met gebruik van RECIST 1.1. Secundaire eindpunten waren onder meer DoR, PFS, OS, veiligheid en populatiefarmacokinetiek. ORR, DoR en PFS werden ook beoordeeld door een Independent Review Committee (IRC) als gevoeligheidsanalyse.

Cohorten werden achtereenvolgens opgenomen:

- Cohort A: Monotherapie (dabrafenib 150 mg tweemaal daags), 84 patiënten opgenomen. 78 patiënten hadden een eerdere systemische behandeling gekregen voor hun gemetastaseerde ziekte.
- Cohort B: Combinatietherapie (dabrafenib 150 mg tweemaal daags en trametinib 2 mg eenmaal daags), 59 patiënten opgenomen. 57 patiënten hadden 1-3 eerdere systemische behandelingslijnen gekregen voor hun gemetastaseerde ziekte. 2 patiënten hadden geen eerdere systemische behandeling gekregen en werden opgenomen in de analyse van patiënten in Cohort C.
- Cohort C: Combinatietherapie (dabrafenib 150 mg tweemaal daags en trametinib 2 mg eenmaal daags), 34 patiënten. Alle patiënten kregen de studiemedicatie als eerstelijnsbehandeling van hun gemetastaseerde ziekte.

Van alle 93 patiënten die opgenomen werden in de combinatietherapie cohorten B en C, waren de meeste patiënten Kaukasisch (>90%), met een vergelijkbare verhouding tussen vrouwen en mannen (54% versus 46%) en een mediane leeftijd van 64 jaar bij patiënten die een tweede- of meerderlijnsbehandeling kregen en 68 jaar bij de eerstelijnspatiënten. De meeste patiënten (94%) die opgenomen werden in de combinatietherapie-cohorten hadden een ECOG performance status van 0 of 1. 26 (28%) hadden nooit gerookt. De meerderheid van de patiënten hadden een niet-squameuze histologie. In de eerder behandelde populatie hadden 38 patiënten (67%) een enkele systemische behandeling tegen kanker gekregen voor gemetastaseerde ziekte.

Op het moment van de primaire analyse, was het primaire eindpunt van ORR beoordeeld door de onderzoeker 61,1% (95%-BI, 43,5%, 76,9%) bij de eerstelijns populatie en 66,7% (95%-BI, 52,9%, 78,6%) bij de eerder behandelde populatie. Deze waarden bereikten het statistische significantieniveau om de nulhypothese, dat de ORR van dabrafenib in combinatie met trametinib voor deze NSCLC-populatie kleiner dan of gelijk was aan 30%, te verwerpen. De IRC beoordeling van de ORR-resultaten kwam overeen met de beoordeling van de onderzoekers. De werkzaamheid van de combinatie met trametinib was superieur bij een indirecte vergelijking met dabrafenibmonotherapie in Cohort A. De uiteindelijke analyse van de werkzaamheid die 5 jaar na de eerste dosis van de laatste patiënt is uitgevoerd, wordt weergegeven in tabel 15.

Tabel 15 Samenvatting van werkzaamheid in de combinatietherapie-cohorten op basis van beoordeling door onderzoekers en onafhankelijke radiologische beoordeling

Eindpunt	Analyse	Combinatie 1 <sup>e</sup> kuur N=36 <sup>1</sup>	Combinatie 2 <sup>e</sup> kuur plus N=57 <sup>1</sup>
Algehele bevestigde respons n (%) (95%-BI)	Door onderzoeker	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	39 (68,4%) (54,8, 80,1)
	Door IRC	23 (63,9%) (46,2, 79,2)	36 (63,2%) (49,3, 75,6)
Mediane DoR Maanden (95%-BI)	Door onderzoeker	10,2 (8,3, 15,2)	9,8 (6,9, 18,3)
	Door IRC	15,2 (7,8, 23,5)	12,6 (5,8, 26,2)
Mediane PFS Maanden (95%-BI)	Door onderzoeker	10,8 (7,0, 14,5)	10,2 (6,9, 16,7)
	Door IRC	14,6 (7,0, 22,1)	8,6 (5,2, 16,8)
Mediane OS Maanden (95%-BI)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)

<sup>1</sup> Cut-off datum: 7 januari 2021

#### Verlenging van het QT-interval

Ongunstigste QTc-verlenging van > 60 milliseconden (ms) werd waargenomen bij 3% van de patiënten die met dabrafenib behandeld werden (één > 500 ms binnen de samengevoegde veiligheidspopulatie). In het fase III-onderzoek MEK115306 had geen van de patiënten die met trametinib in combinatie van dabrafenib werden behandeld een ongunstige QTcB-verlenging van >500 ms; QTcB was verhoogd met meer dan 60 ms ten opzichte van baseline bij 1% (3/209) van de patiënten. In het fase III-onderzoek MEK116513 hadden vier patiënten (1%) die behandeld werden met trametinib in combinatie met dabrafenib een Graad 3-verhoging van QTcB (> 500 ms). Twee van deze patiënten hadden een Graad 3-verhoging van QTcB (> 500 ms), wat ook een toename was van > 60 ms ten opzichte van baseline.

Het potentiële effect van dabrafenib op verlenging van het QT-interval werd onderzocht in een speciale meervoudige dosis QT-studie. Een suprathérapeutische dosis van 300 mg dabrafenib werd tweemaal daags toegediend in 32 patiënten met BRAF V600-mutatiepositieve tumoren. Geen klinisch relevant effect van dabrafenib of haar metabolieten op het QT-interval werd waargenomen.

#### Andere studies – pyrexie management analyse

##### *Onderzoek CPDR001F2301 (COMBI-i) en onderzoek CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)*

Pyrexie wordt waargenomen bij patiënten die worden behandeld met een combinatietherapie van dabrafenib en trametinib. De initiële registratiestudies voor de combinatietherapie in de inoperabele of gemetastaseerde melanoomsetting (COMBI-d en COMBI-v; totaal n=559) en in de adjuvante melanoomsetting (COMBI-AD, n=435) hebben aanbevolen om alleen dabrafenib te onderbreken in geval van pyrexie (koorts  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ). In twee vervolgonderzoeken bij inoperabel of gemetastaseerd melanoom (COMBI-i controlearm, n=264) en in de adjuvante melanoomsetting (COMBI-Aplus, n=552) werd geadviseerd om beide geneesmiddelen te onderbreken bij een temperatuur van de patiënt  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (COMBI-Aplus) of bij het eerste symptoom van pyrexie (COMBI-i; COMBI-Aplus bij opnieuw optredende koorts). In COMBI-i en COMBI-Aplus was er een lagere incidentie pyrexie graad 3/4, gecompliceerde pyrexie, ziekenhuisopname als gevolg van ernstige pyrexie-bijwerkingen van speciaal belang (AESI's), de tijd met pyrexie-AESI's en permanente stopzetting van beide geneesmiddelen vanwege pyrexie-AESI's (de laatste alleen in de adjuvante setting) vergeleken met COMBI-d, COMBI-v en COMBI-AD. Het COMBI-Aplus-onderzoek bereikte zijn primaire eindpunt met een samengesteld percentage van 8,0% (95%-BI:5,9;10,6) voor pyrexie graad 3/4, ziekenhuisopname vanwege pyrexie, of permanente stopzetting van de behandeling vanwege pyrexie vergeleken met 20,0% (95%-BI: 16,3;24,1) voor de historische controle (COMBI-AD).

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met dabrafenib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met melanoom en solide kwaadaardige tumoren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Dabrafenib wordt oraal geabsorbeerd en heeft een mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie van 2 uur na toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van orale dabrafenib is 95% (90%-BI: 81, 110%). De blootstelling aan dabrafenib ( $C_{max}$  en AUC) nam dosisproportioneel toe tussen 12 en 300 mg na toediening van een enkelvoudige dosis, maar de toename was minder dan dosisproportioneel na herhaalde toediening tweemaal daags. Een afname in blootstelling werd waargenomen bij herhaalde toediening; dit is waarschijnlijk te wijten aan inductie van het eigen metabolisme van dabrafenib. De gemiddelde dag 18/dag 1-verhouding van de accumulatie-AUC was 0,73. Na toediening van 150 mg tweemaal daags waren de geometrisch gemiddelde  $C_{max}$ , AUC(0- $\tau$ ) en concentratie voorafgaand aan toediening ( $C_{\tau}$ ) respectievelijk 1.478 ng/ml, 4.341 ng\*uur/ml en 26 ng/ml.

Toediening van dabrafenib met voedsel verlaagde de biologische beschikbaarheid ( $C_{max}$  en AUC verminderden met respectievelijk 51% en 31%) en vertraagde de absorptie van de capsules dabrafenib in vergelijking met nuchtere toestand.

#### Distributie

Dabrafenib bindt zich aan het humane plasma-eiwit en wordt voor 99,7% gebonden. Het verdelingsvolume in steady-state na een intraveneuze microdosistoediening is 46 l.

#### Biotransformatie

Het metabolisme van dabrafenib wordt voornamelijk gemedieerd door CYP2C8 en CYP3A4 om hydroxy-dabrafenib te vormen, dat verder wordt geoxideerd via CYP3A4 om carboxy-dabrafenib te vormen. Carboxy-dabrafenib kan worden gedecarboxyleerd via een niet-enzymatisch proces om desmethyl-dabrafenib te vormen. Carboxy-dabrafenib wordt uitgescheiden via de gal en de urine. Desmethyl-dabrafenib kan ook in het darmstelsel worden gevormd en gereabsorbeerd. Desmethyl-dabrafenib wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd tot oxidatieve metabolieten. De terminale halfwaardetijd van hydroxy-dabrafenib loopt parallel met die van de moederstof met een halfwaardetijd van 10 uur, terwijl de carboxy- en desmethyl-metabolieten langere halfwaardetijden vertoonden (21-22 uur). De gemiddelde metaboliet-tot-moederstof-AUC-verhoudingen na toediening van herhaalde doses waren 0,9, 11 en 0,7 voor respectievelijk hydroxy-, carboxy- en desmethyl-dabrafenib. Op basis van blootstelling, relatief vermogen en farmacokinetische eigenschappen is het waarschijnlijk dat zowel hydroxy- als desmethyl-dabrafenib bijdragen aan de klinische werking van dabrafenib; de werking van carboxy-dabrafenib is waarschijnlijk niet significant.

#### In-vitro-evaluatie van mogelijkheden voor geneesmiddelinteractie

*In vitro* is dabrafenib een substraat van humaan P-glycoproteïne (Pgp) en humaan BCRP. Deze transporters hebben echter een minimale invloed op de orale biologische beschikbaarheid en eliminatie van dabrafenib, en het risico van een klinisch relevante geneesmiddeleninteractie met remmers van Pgp of BCRP is klein. Van dabrafenib en de 3 belangrijkste metabolieten ervan werd niet aangetoond dat het *in-vitro*-remmers waren van Pgp.

Hoewel dabrafenib en zijn metabolieten, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib en desmethyl-dabrafenib, remmers waren van humaan organisch anion-transporter (OAT) 1 en OAT3 *in vitro*, en dabrafenib en zijn desmethyl-metaboliet remmers bleken te zijn van organisch kation-transporter 2 (OCT2) *in vitro*, is de kans op een geneesmiddeleninteractie bij deze transporters minimaal op basis van de klinische blootstelling van dabrafenib en zijn metabolieten.

### Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van dabrafenib na een enkelvoudige intraveneuze microdosis is 2,6 uur. De terminale halfwaardetijd van dabrafenib na een enkelvoudige orale dosis is 8 uur, vanwege de door absorptie beperkte eliminatie na orale toediening ('flip-flop'-farmacokinetiek). IV plasmaklaring is 12 l/uur.

Bij een orale dosis bestaat de meest belangrijke eliminatieroute van dabrafenib uit metabolisme via CYP3A4 en CYP2C8. Aan dabrafenib verwante stoffen worden voornamelijk via de feces uitgescheiden. Na een orale dosis wordt 71% teruggevonden in de feces; 23% van de dosis werd teruggevonden in de urine, enkel in de vorm van metabolieten.

### Speciale patiëntengroepen

#### Verminderde leverfunctie

Een populatiefarmacokinetische analyse geeft aan dat licht verhoogde bilirubine- en/of ASAT-niveaus (op basis van de classificatie van het 'National Cancer Institute' [NCI]) geen significante invloed hebben op de orale klaring van dabrafenib. Daarnaast had een licht verminderde leverfunctie zoals vastgesteld op basis van bilirubine en ASAT geen significant effect op de plasmaconcentraties van de metabolieten van dabrafenib. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie. Omdat metabolisering in de lever en galproductie de primaire uitscheidingswegen van dabrafenib en de metabolieten ervan zijn, dient dabrafenib met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

#### Verminderde nierfunctie

Een populatiefarmacokinetische analyse duidt erop dat een licht verminderde nierfunctie geen invloed heeft op de orale klaring van dabrafenib. Hoewel de gegevens bij een matig verminderde nierfunctie beperkt zijn, zouden ze kunnen wijzen op afwezigheid van een klinisch relevant effect. Er zijn geen gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.2).

#### Ouderen

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse bleek leeftijd geen significant effect te hebben op de farmacokinetiek van dabrafenib. Een leeftijd van ouder dan 75 jaar was een significante voorspeller van de plasmaconcentraties van carboxy- en desmethyl-dabrafenib, met een 40% hogere blootstelling bij patiënten  $\geq 75$  jaar oud dan bij patiënten  $< 75$  jaar oud.

#### Lichaamsgewicht en geslacht

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse bleken geslacht en gewicht de orale klaring van dabrafenib te beïnvloeden; gewicht had ook een effect op het orale distributievolume en de distributiekleding. Deze farmacokinetische verschillen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

#### Ras

De populatiefarmacokinetische analyse liet geen significante verschillen zien in de farmacokinetiek van dabrafenib bij Aziatische en Kaukasische patiënten. Er zijn onvoldoende gegevens om het mogelijke effect van andere rassen op de farmacokinetiek van dabrafenib te beoordelen.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen studies uitgevoerd om de farmacokinetiek van dabrafenib bij pediatrische patiënten te onderzoeken.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar de carcinogeniteit van dabrafenib uitgevoerd. Dabrafenib was niet mutageen of clastogeen tijdens *in-vitro*-tests bij bacteriën en gekweekte zoogdiercellen en tijdens een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren.

In gecombineerde onderzoeken naar vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale en embryo-foetale ontwikkeling bij ratten was de hoeveelheid ovariële corpora lutea verlaagd bij zwangere vrouwtjes bij 300 mg/kg/dag (ongeveer 3 keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC), maar er waren geen effecten op de oestrus, het paren of vruchtbaarheidsindices. Ontwikkelingstoxiciteit, waaronder embryoletaliteit en ventrikelseptumdefecten en verandering in de vorm van de thymus, werd gezien bij 300 mg/kg/dag en vertraagde skeletontwikkeling en verminderd foetaal lichaamsgewicht bij  $\geq 20$  mg/kg/dag ( $\geq 0,5$  keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC).

Er zijn geen onderzoeken met dabrafenib naar de mannelijke vruchtbaarheid uitgevoerd. Bij onderzoeken met herhaalde dosering werd echter testiculaire degeneratie/depletie gezien bij ratten en honden ( $\geq 0,2$  keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC). Testiculaire veranderingen bij ratten en honden waren nog steeds aanwezig na een herstelperiode van 4 weken (zie rubriek 4.6).

Cardiovasculaire effecten, waaronder coronairarteriële degeneratie/necrose en/of bloeding, hypertrofie/bloeding van de atrioventriculaire klep en atriale fibrovasculaire proliferatie, werden gezien bij honden ( $\geq 2$  keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC). Focale arteriële/perivasculaire ontsteking in diverse weefsels is waargenomen bij muizen en een verhoogde incidentie van hepatische arteriële degeneratie en spontane cardiomyocytdegeneratie met ontsteking (spontane cardiomyopathie) werd waargenomen bij ratten (respectievelijk  $\geq 0,5$  en  $0,6$  keer de humane klinische blootstelling voor ratten en muizen). Hepatische effecten, waaronder hepatocellulaire necrose en ontsteking, zijn waargenomen bij muizen ( $\geq 0,6$  keer de humane klinische blootstelling). Bronchoalveolaire ontsteking van de longen werd waargenomen bij verschillende honden bij  $\geq 20$  mg/kg/dag ( $\geq 9$  keer de humane klinische blootstelling op basis van AUC) en ging gepaard met oppervlakkige en/of moeizame ademhaling.

Reversibele hematologische effecten zijn waargenomen bij honden en ratten die dabrafenib kregen. In onderzoeken van maximaal 13 weken werden verlagingen van het reticulocytenaantal en/of de rode celmassa waargenomen bij honden en ratten (respectievelijk  $\geq 10$  en  $1,4$  keer de klinische blootstelling).

In toxiciteitsonderzoeken bij jonge ratten werden effecten op groei (kortere lengte van de lange botten), renale toxiciteit (tubulaire afzettingen, verhoogde incidentie van corticale cysten en tubulaire basofilie en reversibele verhogingen van de ureum- en/of creatinineconcentratie) en testiculaire toxiciteit (degeneratie en tubulusdilatatie) waargenomen ( $\geq 0,2$  keer de volwassen humane klinische blootstelling op basis van de AUC).

Dabrafenib is fototoxisch gebleken in een *in-vitro*-assay met neutraalroodopname (Neutral Red Uptake (NRU)) door muizen-3T3-fibroblasten en *in vivo* bij doses  $\geq 100$  mg/kg ( $> 44$  keer de klinische blootstelling op basis van de  $C_{max}$ ) in een orale fototoxiciteitsstudie bij haarloze muizen.

#### Combinatie met trametinib

In een onderzoek bij honden waarbij trametinib en dabrafenib gedurende 4 weken in combinatie werden gegeven, werden tekenen van gastro-intestinale toxiciteit en afgenomen lymfoïde cellulariteit van de thymus waargenomen bij lagere blootstellingen dan bij honden die alleen trametinib kregen. Verder werd gelijke toxiciteit als in vergelijkbare monotherapie onderzoeken waargenomen.



## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud capsule

Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Colloïdaal siliciumdioxide

#### Capsuleomhulsel

Rood ijzeroxide (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
Hypromellose (E464)

#### Drukinkt

Zwart ijzeroxide (E172)  
Schellak  
Propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ondoorzichtige witte fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met schroefdop van polypropyleen en silicagel als droogmiddel.

Elke fles bevat 28 of 120 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tafinlar 50 mg harde capsules

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

Tafinlar 75 mg harde capsules

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2013  
Datum van laatste verlenging: 08 mei 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovenië

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tafinlar 50 mg harde capsules  
dabrafenib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 50 mg dabrafenib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 capsules  
120 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Bevat een droogmiddel, niet verwijderen en niet innemen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tafinlar 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLES LABEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tafinlar 50 mg capsules  
dabrafenib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 50 mg dabrafenib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 capsules  
120 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tafinlar 75 mg harde capsules  
dabrafenib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 75 mg dabrafenib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 capsules  
120 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Bevat een droogmiddel, niet verwijderen en niet innemen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

tafinlar 75 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLES LABEL**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tafinlar 75 mg capsules  
dabrafenib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat overeenkomend met 75 mg dabrafenib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

28 capsules  
120 capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Tafinlar 50 mg harde capsules**

**Tafinlar 75 mg harde capsules**

dabrafenib

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tafinlar en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tafinlar en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Tafinlar is een geneesmiddel dat de werkzame stof dabrafenib bevat. Het wordt ofwel alleen ofwel in combinatie met een ander trametinib-bevattend geneesmiddel gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een bepaald type huidkanker, dat melanoom wordt genoemd, die zich heeft verspreid naar andere delen van het lichaam of niet te verwijderen is via een operatie.

Tafinlar in combinatie met trametinib wordt ook gebruikt om te voorkomen dat melanoom terugkomt nadat het operatief is verwijderd.

Tafinlar in combinatie met trametinib wordt ook gebruikt voor de behandeling van een type longkanker dat niet-kleincellige longkanker (NSCLC) wordt genoemd.

Beide typen kanker hebben een bepaalde verandering (mutatie) in de V600-positie van een gen dat het BRAF-gen wordt genoemd. Deze mutatie in het gen kan ervoor gezorgd hebben dat de kanker zich heeft ontwikkeld. Uw geneesmiddel richt zich op eiwitten die door dit gemuteerde gen worden gemaakt en remt of stopt de ontwikkeling van uw kanker.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Tafinlar mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van melanomen en NSCLC met de BRAF-mutatie. Daarom zal deze mutatie worden getest door uw arts voordat uw behandeling wordt gestart.

Als uw arts besluit dat u een behandeling met de combinatie van Tafinlar en trametinib zal krijgen, **lees dan zowel de bijsluiter van trametinib als deze bijsluiter zorgvuldig door.**

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker.

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem contact op met uw arts als u denkt dat dit op u van toepassing is.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt. Uw arts dient ervan op de hoogte te zijn als u:

- **leverproblemen** heeft.
- **nierproblemen** heeft of heeft gehad.  
Het kan zijn dat uw arts bloedmonsters afneemt in de periode waarin u Tafinlar gebruikt om uw lever- en nierfunctie te controleren.
- **een andere vorm van kanker dan een melanoom of NSCLC heeft gehad.** Wanneer u Tafinlar gebruikt, kunt u een groter risico hebben om andere vormen van huidkanker of een andere type kanker te ontwikkelen.

Neem **voordat u Tafinlar in combinatie met trametinib inneemt** contact op met uw arts. Het is nodig dat uw arts het weet als u:

- hartproblemen heeft, zoals hartfalen of problemen met uw hartslag;
- oogproblemen heeft, waaronder verstopping van de ader die voor de bloedafvoer vanuit het oog zorgt (retinale vene-occlusie) of zwelling in het oog die veroorzaakt kan worden door vochtophoping (chorioretinopathie);
- long- of ademhalingsproblemen heeft, waaronder moeite met ademen wat vaak vergezeld gaat van een droge hoest, kortademigheid en vermoeidheid;
- maag-darmproblemen heeft of heeft gehad, zoals diverticulitis (ontstoken kuiltjes in de dikke darm) of uitzaaiingen in het maag-darmkanaal.

**Neem contact op met uw arts** als u denkt dat een van deze zaken op u van toepassing is.

### Aandoeningen waarop u moet letten

Sommige mensen die Tafinlar innemen, ontwikkelen andere aandoeningen, en deze kunnen ernstig zijn. U dient te weten op welke belangrijke klachten en symptomen u moet letten wanneer u dit middel inneemt. Sommige van deze symptomen (bloeding, koorts, verandering van uw huid en oogproblemen) worden in deze rubriek kort vermeld, maar meer gedetailleerde informatie is te vinden in rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'.

### ***Bloeding***

Het gebruik van Tafinlar in combinatie met trametinib kan een ernstige bloeding veroorzaken, onder andere in uw hersenen, in het spijsverteringskanaal (zoals maag, endeldarm (rectum) of darmen), in de longen en in andere organen en kan tot de dood leiden. Verschijnselen hiervan kunnen zijn:

- hoofdpijn, duizeligheid of zich zwak voelen
- bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting
- bloed in de urine
- buikpijn
- bloed hoesten of bloed braken

**Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u een van deze verschijnselen krijgt.**

### ***Koorts***

Het gebruik van Tafinlar of de combinatie van Tafinlar en trametinib kan koorts veroorzaken, hoewel de kans hierop groter is als u de combinatie van deze middelen inneemt (zie ook rubriek 4). In sommige gevallen kunnen mensen met koorts lage bloeddruk, duizeligheid of andere klachten ontwikkelen.

**Vertel het direct aan uw arts als uw lichaamstemperatuur boven 38°C stijgt of als u koorts voelt opkomen tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.**

### ***Hartaandoeningen***

Tafinlar kan hartproblemen veroorzaken of bestaande hartproblemen erger maken (zie ook 'Hartaandoeningen' in rubriek 4) bij patiënten die Tafinlar in combinatie met trametinib gebruiken.

**Vertel het uw arts als u een hartaandoening heeft.** Uw arts voert dan tests uit om te controleren of uw hart op de juiste manier werkt vóór en tijdens uw behandeling met Tafinlar in combinatie met trametinib. Licht uw arts onmiddellijk in als het voelt alsof u hartkloppingen heeft of dat uw hart sneller of onregelmatig slaat, of als u last heeft van duizeligheid, moeheid, een licht gevoel in het hoofd, kortademigheid of zwelling in de benen. Indien nodig kan uw arts besluiten uw behandeling te onderbreken of die helemaal stop te zetten.

### ***Veranderingen van uw huid die op nieuwe huidkanker kunnen wijzen***

Uw arts controleert uw huid voordat u begint met het innemen van dit geneesmiddel, en herhaalt dit regelmatig in de periode dat u het inneemt. **Licht uw arts onmiddellijk in** als u een verandering van uw huid opmerkt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel of na afloop van de behandeling (zie ook rubriek 4).

### ***Oogproblemen***

**Uw ogen moeten door uw arts gecontroleerd worden wanneer u dit geneesmiddel inneemt.**

**Licht uw arts onmiddellijk in** als u tijdens uw behandeling roodheid en irritatie van het oog, wazig zien, oogpijn of andere veranderingen van het gezichtsvermogen ervaart (zie ook rubriek 4).

Tafinlar kan bij gebruik in combinatie met trametinib oogproblemen, waaronder blindheid, veroorzaken. Trametinib wordt niet aanbevolen als u ooit een bloedvatafsluiting van het oog heeft gehad (retinale vene-occlusie). Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens uw behandeling de volgende symptomen van oogproblemen ervaart: wazig zien, verlies van gezichtsvermogen, andere veranderingen van het gezichtsvermogen, gekleurde stippen in het zicht of halo's (een wazige omtrek rond voorwerpen). Indien nodig kan uw arts besluiten uw behandeling te onderbreken of die helemaal stop te zetten.

➔ **Lees de informatie over koorts, veranderingen van uw huid en oogproblemen in rubriek 4 van deze bijsluiter. Krijgt u een van de genoemde klachten en/of symptomen? Licht dan uw arts, apotheker of verpleegkundige in.**

### ***Leverproblemen***

Tafinlar in combinatie met trametinib kan leverproblemen veroorzaken die zich kunnen ontwikkelen tot ernstige aandoeningen, zoals leverontsteking (hepatitis) en leverfalen, welke fataal kunnen zijn. Uw arts zal u regelmatig controleren. Verschijnselen die erop wijzen dat uw lever mogelijk niet goed werkt, kunnen zijn:

- verlies van eetlust
- misselijkheid
- overgeven
- pijn in uw buik (abdomen)
- gele verkleuring van uw huid of oogwit (geelzucht)
- donkergekleurde urine
- jeuken van uw huid

**Vertel het uw arts zo snel mogelijk** als u een van deze verschijnselen krijgt.

### ***Spierpijn***

Tafinlar in combinatie met trametinib kan leiden tot de afbraak van spieren (rabdomyolyse). **Vertel het uw arts zo snel mogelijk** als u een van de volgende verschijnselen krijgt.

- spierpijn
- donkergekleurde urine als gevolg van nierschade

Uw arts kan zo nodig besluiten om uw behandeling te onderbreken of deze helemaal stop te zetten.

### ***Gat in de maag of darm (perforatie)***

Gebruik van de combinatie van Tafinlar en trametinib verhoogt mogelijk het risico op de ontwikkeling van gaten in de darmwand. **Neem zo spoedig mogelijk contact op met uw arts** als u ernstige buikpijn heeft.

### ***Ernstige huidreacties***

Ernstige huidreacties zijn gemeld bij gebruik van Tafinlar in combinatie met trametinib. Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u veranderingen in uw huid opmerkt (zie rubriek 4 voor verschijnselen waar u op moet letten).

### ***Ontstekingsziekte die voornamelijk de huid, longen, ogen en lymfeklieren aantast***

Een ontstekingsziekte die voornamelijk de huid, longen, ogen en lymfeklieren aantast (sarcoïdose). Vaak voorkomende symptomen van sarcoïdose zijn hoesten, kortademigheid, gezwollen lymfeklieren, stoornissen van het gezichtsvermogen, koorts, vermoeidheid, pijn en zwelling in de gewrichten en gevoelige knobbels op de huid. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van deze symptomen krijgt.

### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Tafinlar in combinatie met trametinib kan in zeldzame gevallen een aandoening (hemofagocytair lymfocytose of HLH) veroorzaken waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten. Klachten zijn onder andere een vergrote lever en/of milt, huiduitslag, vergrote lymfeknopen, ademhalingsproblemen, snel bloeduitstorting krijgen, nierafwijkingen en hartproblemen. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u tegelijkertijd meerdere klachten krijgt, zoals koorts, gezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag.

### ***Kinderen en jongeren tot 18 jaar***

Tafinlar wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar. De effecten van Tafinlar bij mensen jonger dan 18 jaar oud zijn niet bekend.

### ***Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?***

Gebruikt u naast Tafinlar nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige voorafgaand aan de behandeling. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de werking van Tafinlar, of het risico op bijwerkingen vergroten. Tafinlar kan ook van invloed zijn op de werking van andere geneesmiddelen. Het gaat hierbij onder meer om de volgende geneesmiddelen:

- **anticonceptiemiddelen** die hormonen bevatten, zoals de “pil”, injecties of pleisters
- warfarine en acenocoumarol, geneesmiddelen die worden gebruikt om **bloedstolling tegen te gaan**
- digoxine, gebruikt om **hartaandoeningen** te behandelen
- geneesmiddelen voor de behandeling van **schimmelinfecties**, zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol en posaconazol
- een aantal calciumantagonisten, gebruikt ter behandeling van een **hoge bloeddruk**, zoals diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine of verapamil
- geneesmiddelen ter bestrijding van **kanker**, zoals cabazitaxel
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden om het **vet** (lipiden) in de bloedstroom **te verlagen**, zoals gemfibrozil
- een aantal geneesmiddelen die gebruikt worden om bepaalde **psychiatrische aandoeningen** te behandelen, zoals haloperidol
- een aantal **antibiotica**, zoals claritromycine, doxycycline en telitromycine
- een aantal geneesmiddelen **tegen tuberculose** (tbc), zoals rifampicine
- een aantal geneesmiddelen gebruikt om het **cholesterolgehalte** te verlagen, zoals atorvastatine en simvastatine
- een aantal **immunosuppressiva**, zoals ciclosporine, tacrolimus en sirolimus
- een aantal **ontstekingsremmers**, zoals dexamethason en methylprednisolon
- een aantal geneesmiddelen voor de behandeling van **hiv** (humaan immunodeficiëntievirus), zoals ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir en atazanavir
- een aantal geneesmiddelen **om pijn te verlichten**, zoals fentanyl en methadon
- geneesmiddelen voor de behandeling van toevallen (**epilepsie**), zoals fenytoïne, fenobarbital, primidon, valproïnezuur of carbamazepine
- **antidepressiva** zoals nefazodon en het kruidengeneesmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

Als u een van deze geneesmiddelen gebruikt (of als u het niet zeker weet), moet u uw **arts, apotheker of verpleegkundige inlichten**. Het kan zijn dat uw arts besluit uw dosis aan te passen.

Houd een lijst bij van de geneesmiddelen die u gebruikt, zodat u die u aan uw arts, apotheker of verpleegkundige kunt laten zien.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

#### **Tafinlar wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap.**

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Tafinlar wordt niet aangeraden tijdens de zwangerschap, omdat het mogelijk schadelijk kan zijn voor een ongeboren kind.
- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u een betrouwbare anticonceptiemethode toepassen tijdens de periode dat u Tafinlar inneemt en gedurende ten minste 2 weken nadat u stopt met het innemen ervan en gedurende ten minste 16 weken na de laatste dosis trametinib bij gebruik in combinatie met Tafinlar.
- Anticonceptiemiddelen die hormonen bevatten (zoals pillen, injecties of pleisters) werken misschien minder goed wanneer u Tafinlar of de combinatietherapie (Tafinlar en trametinib) inneemt. U moet daarom een andere effectieve anticonceptiemethode toepassen zodat u niet zwanger wordt in de periode dat u dit geneesmiddel inneemt. Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies.
- Licht uw arts onmiddellijk in als u zwanger raakt in de periode dat u dit geneesmiddel inneemt.

### **Tafinlar wordt niet aangeraden tijdens het geven van borstvoeding.**

Het is niet bekend of de stoffen in dit geneesmiddel in de moedermelk terecht kunnen komen. Licht uw arts in als u borstvoeding geeft of borstvoeding wilt gaan geven. U dient samen met uw arts te besluiten of u dit geneesmiddel gaat innemen of dat u borstvoeding gaat geven.

### **Vruchtbaarheid – zowel mannen als vrouwen**

Tijdens onderzoek bij dieren is aangetoond dat de werkzame stof dabrafenib de mannelijke vruchtbaarheid permanent kan verminderen. Daarnaast hebben mannen die Tafinlar innemen een verminderde hoeveelheid spermacellen en hun spermawaarde keert mogelijk niet meer terug naar de normale niveaus nadat ze stoppen met het innemen van dit geneesmiddel.

Bespreek voordat u begint met de behandeling met Tafinlar met uw arts uw opties voor het verhogen van uw kansen om in de toekomst kinderen te krijgen.

*Het gebruik van Tafinlar met trametinib:* trametinib kan de vruchtbaarheid bij zowel mannen als vrouwen verminderen.

Heeft u nog andere vragen over het effect van dit geneesmiddel op spermawaarden? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Tafinlar kan bijwerkingen hebben die van invloed kunnen zijn op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

Vermijd het besturen van een motorvoertuig en het gebruik van machines als u problemen heeft met uw gezichtsvermogen of als u zich moe of zwak voelt, of als uw energieniveau laag is.

In rubrieken 2 en 4 vindt u beschrijvingen van deze effecten.

Neem bij twijfel contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Zelfs uw ziekte, symptomen en behandelingsituatie kunnen van invloed zijn op uw rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Hoeveel moet u innemen?**

De aanbevolen dosering van Tafinlar die ofwel alleen ofwel in combinatie met trametinib wordt ingenomen, is twee capsules van 75 mg tweemaal daags (dit komt overeen met een dagelijkse dosis van 300 mg). De aanbevolen dosis van trametinib is 2 mg eenmaal daags, wanneer u dit in combinatie met Tafinlar voorgeschreven heeft gekregen.

Uw arts kan beslissen dat u een lagere dosis moet innemen als u bijwerkingen krijgt.

Tafinlar is ook beschikbaar als 50 mg capsule, als een dosisvermindering wordt aanbevolen.

**Neem niet meer Tafinlar in dan uw arts u heeft aanbevolen**, omdat dit het risico op bijwerkingen kan verhogen.

### **Hoe neemt u dit middel in?**

Slik de capsules in hun geheel door met water, na elkaar.

Kauw niet op de capsules en verpulver ze niet, anders zullen zij hun werking verliezen.

Neem Tafinlar tweemaal daags in op een lege maag. Dit houdt het volgende in:

- nadat u Tafinlar inneemt, moet u **ten minste 1 uur** wachten voor u gaat eten, of;
- nadat u heeft gegeten, moet u **ten minste 2 uur** wachten voor u Tafinlar inneemt.

Tafinlar moet 's ochtends en 's avonds worden ingenomen, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. Neem uw ochtend- en avonddoses Tafinlar elke dag op dezelfde tijd in. Dit verhoogt de kans om te herinneren de capsules in te nemen.

Neem uw ochtend- en avonddoses Tafinlar niet gelijktijdig in.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

**Vraag uw arts, apotheker of verpleegkundige om advies** als u te veel capsules Tafinlar heeft ingenomen. Laat, indien mogelijk, de verpakking van Tafinlar en deze bijsluiter zien.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u de gemiste dosis minder dan 6 uur geleden had moeten innemen, neem de dosis dan in zodra u eraan denkt.

Als u de gemiste dosis meer dan 6 uur geleden had moeten innemen, sla die dosis dan over en neem uw volgende dosis in op het normale tijdstip. Blijf uw capsules daarna innemen op regelmatige tijdstippen zoals gebruikelijk.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Neem Tafinlar zolang als uw arts dit aanraadt. Stop niet met het innemen van Tafinlar, tenzij uw arts, apotheker of verpleegkundige dit adviseert.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Hoe moet u Tafinlar innemen in combinatie met trametinib?**

- Neem Tafinlar in combinatie met trametinib in precies zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld. U mag niet zomaar uw dosis veranderen of met het gebruik van Tafinlar of trametinib stoppen, tenzij uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.
- Neem **Tafinlar tweemaal daags** en **trametinib eenmaal daags** in. Het zou het beste voor u zijn om beide geneesmiddelen iedere dag, telkens op dezelfde tijdstippen in te nemen. Tussen het innemen van de Tafinlar doses moet ongeveer 12 uur zitten. Wanneer trametinib in combinatie met Tafinlar wordt gebruikt, dan moet deze **of** in de ochtend met Tafinlar **of** in de avond met Tafinlar worden ingenomen.
- Neem Tafinlar en trametinib in op een lege maag, ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd. Slik de geneesmiddelen in zijn geheel door met behulp van een vol glas water.
- Als u een dosis Tafinlar of trametinib heeft gemist, neem de dosis dan alsnog in zodra u eraan denkt: Haal gemiste doses niet in en neem uw volgende dosis pas op het normale tijdstip in:
  - Als het minder dan 6 uur duurt tot uw volgende geplande dosis Tafinlar die tweemaal daags wordt ingenomen.
  - Als het minder dan 12 uur duurt tot uw volgende geplande dosis trametinib die eenmaal daags wordt ingenomen.
- Als u te veel van Tafinlar of trametinib heeft ingenomen, neem direct contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker. Neem, indien mogelijk, de Tafinlar capsules en trametinib tabletten mee. Laat hen, indien mogelijk, de verpakking en de bijsluiter van Tafinlar en trametinib zien.
- Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts besluiten dat u lagere doses van Tafinlar en/of trametinib moet innemen. Neem de doses van Tafinlar en trametinib in precies zoals uw arts, verpleegkundige of apotheker u dat heeft verteld.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### *Mogelijke ernstige bijwerkingen*

###### *Bloedingen*

Tafinlar kan ernstige bloedingen veroorzaken, met name in uw hersenen bij gebruik in combinatie met trametinib. Waarschuw meteen uw arts of verpleegkundige voor medische hulp wanneer u ongebruikelijke verschijnselen van een bloeding heeft, waaronder:

- hoofdpijn, duizeligheid of zwakte
- ophoesten van bloed of bloedstolsels
- braaksel dat bloed bevat of dat eruitziet als 'koffiedik'
- rode of zwarte ontlasting die eruitziet als teer

###### *Koorts*

Het innemen van Tafinlar veroorzaakt koorts bij meer dan 1 op de 10 gebruikers. **Licht uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk in als u koorts (temperatuur 38°C of hoger) krijgt of als u koorts voelt opkomen in de periode dat u dit geneesmiddel inneemt.** Zij zullen onderzoeken doen om erachter te komen of er andere oorzaken van de koorts zijn, en het probleem behandelen.

In sommige gevallen kunnen mensen met koorts een lage bloeddruk en duizeligheid ontwikkelen. Als de koorts hevig is, raadt uw arts u misschien aan om te stoppen met het innemen van Tafinlar, of Tafinlar en trametinib terwijl de koorts met andere geneesmiddelen wordt behandeld. Zodra de koorts onder controle is, kan uw arts u aanraden om weer te beginnen met het innemen van Tafinlar.

###### *Hartaandoeningen*

Tafinlar kan invloed hebben op hoe goed uw hart uw bloed pompt bij gebruik in combinatie met trametinib. De kans hierop is groter bij mensen die een bestaand hartprobleem hebben. U wordt gecontroleerd op hartproblemen in de periode dat u Tafinlar in combinatie met trametinib inneemt. Klachten en symptomen van hartproblemen zijn onder meer:

- het gevoel van hartkloppingen of een snelle of onregelmatige hartslag
- duizeligheid
- moeheid
- licht gevoel in hoofd
- kortademigheid
- zwelling in de benen

Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts als u voor het eerst een van deze symptomen krijgt of als een van deze symptomen verergert.

###### *Veranderingen van uw huid*

Ernstige huidreacties zijn gemeld bij mensen die Tafinlar gebruikten in combinatie met trametinib (frequentie niet bekend). Indien u één van de volgende dingen opmerkt:

- roodachtige vlekken op de romp die cirkelvormig of doelvormig zijn, met centrale blaren. Loslaten van de huid. Zweren op mond, keel, neus, geslachtsorganen en ogen. Deze ernstige huiduitslag kan worden voorafgegaan door koorts en griepachtige verschijnselen (Stevens-Johnson-syndroom).
- wijdverspreide huiduitslag, koorts en vergrote lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddel-overgevoeligheidssyndroom).  
➔ **stop met het gebruik van dit geneesmiddel en zoek onmiddellijk medische hulp.**



Patiënten die Tafinlar innemen ontwikkelen vaak (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) een andere vorm van huidkanker die *plaveiselcelcarcinoom van de huid (cuSCC)* wordt genoemd. Anderen kunnen een vorm van huidkanker, genaamd *basaalcelcarcinoom (BCC)* ontwikkelen. Meestal blijft het bij een plaatselijke huidverandering die door een operatie kan worden verwijderd en behandeling met Tafinlar kan zonder onderbreking worden voortgezet.

Een aantal mensen dat Tafinlar inneemt, kan ook merken dat nieuwe melanomen zijn verschenen. Deze melanomen worden meestal operatief verwijderd en behandeling met Tafinlar kan worden voortgezet zonder onderbreking.

Uw arts controleert uw huid voordat u begint met het innemen van Tafinlar, en daarna elke maand opnieuw in de periode dat u dit geneesmiddel inneemt en gedurende 6 maanden nadat u bent gestopt met de inname ervan. Dit wordt gedaan om te controleren op eventuele nieuwe huidkanker.

Uw arts zal ook uw hoofd, hals/nek, mond en lymfeklieren controleren en u zult regelmatig scans (CT-scans) van uw borst en buik krijgen. Ook uw bloed kan worden onderzocht. Deze controles zijn nodig om te onderzoeken of er zich geen andere kanker, zoals plaveiselcelcarcinoom, ontwikkelt in uw lichaam. Onderzoek van het bekken (voor vrouwen) en anus worden ook aanbevolen voorafgaand aan en aan het eind van uw behandeling.

Controleer uw huid regelmatig wanneer u Tafinlar inneemt

Als u een van de volgende dingen opmerkt:

- een nieuwe wrat
- een wondje in de huid of een roodachtig bultje dat bloedt of niet geneest
- een verandering van een moedervlek in grootte of kleur.
  - ➔ **Vertel het zo snel mogelijk aan uw arts, apotheker of verpleegkundige** als u een van deze symptomen krijgt - ofwel voor de eerste keer of als ze erger worden.

**Huidreacties (huiduitslag)** kunnen optreden tijdens de behandeling met Tafinlar in combinatie met trametinib. **Praat met uw arts** als u huiduitslag krijgt tijdens de behandeling met Tafinlar in combinatie met trametinib.

#### *Oogproblemen*

Patiënten die alleen Tafinlar innemen kunnen soms (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) een oogprobleem ontwikkelen dat uveïtis wordt genoemd en dat uw gezichtsvermogen kan beschadigen als het niet wordt behandeld. Dit kan vaak voorkomen (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) bij patiënten die Tafinlar gebruiken in combinatie met trametinib.

Uveïtis kan zich snel ontwikkelen en de symptomen zijn onder andere:

- roodheid en irritatie van het oog
- wazig zien
- pijn van het oog
- verhoogde gevoeligheid voor licht
- zwevende vlekjes voor de ogen.
  - ➔ **Neem direct contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige** als u een van deze symptomen krijgt.

Tafinlar kan oogproblemen veroorzaken, wanneer deze in combinatie met trametinib wordt ingenomen. Trametinib wordt niet aanbevolen als u ooit last heeft gehad van een verstopping van de ader die de bloedafvoer vanuit het oog verzorgt (retinale vene-occlusie). Uw arts kan een oogonderzoek adviseren voordat u Tafinlar in combinatie met trametinib gaat innemen en in de periode dat u het inneemt. Uw arts kan u ook vragen om te stoppen met het innemen van trametinib of u doorverwijzen naar een specialist als u klachten en symptomen met uw gezichtsvermogen krijgt, waaronder:

- verlies van gezichtsvermogen
  - roodheid van het oog en oogirritatie
  - gekleurde stippen in uw zicht
  - zien van een halo (een wazige omtrek rond voorwerpen)
  - wazig zien
- ➔ **Neem direct contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige** als u een van deze symptomen krijgt.

**Het is heel belangrijk om het uw arts, apotheker of verpleegkundige direct te vertellen als u deze symptomen ontwikkelt**, met name als u een pijnlijk, rood oog heeft dat niet snel overgaat. Ze kunnen voor u regelen dat u een afspraak krijgt met een oogspecialist voor een volledig oogonderzoek.

#### *Immuunsysteemaandoeningen*

Als u tegelijkertijd meerdere klachten krijgt, zoals koorts, gezwollen lymfeklieren, blauwe plekken of huiduitslag, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een aandoening waarbij het immuunsysteem te veel cellen aanmaakt die infecties bestrijden, genaamd histiocyten en lymfocyten, die diverse klachten kan veroorzaken (genaamd hemofagocytair lymfohistiocytose), zie rubriek 2 (frequentie: zelden).

#### **Mogelijke bijwerkingen bij patiënten die alleen Tafinlar innemen**

##### ***De bijwerkingen die u kunt krijgen als u alleen Tafinlar inneemt zijn als volgt:***

*Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Papilloom (een type huidtumor dat meestal niet kwaadaardig is)
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Hoesten
- Misselijkheid, overgeven
- Diarree
- Verdikking van de buitenste huidlagen
- Ongebruikelijk haarverlies of dunner worden van het haar
- Uitslag
- Rood worden en zwelling van de handpalmen, vingers en voetzolen (zie 'Veranderingen van uw huid' hierboven in rubriek 4)
- Gewrichtspijn, spierpijn of pijn in handen of voeten
- Koorts (zie 'Koorts' hierboven in rubriek 4)
- Gebrek aan energie
- Koude rillingen
- Gevoel van zwakte

*Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Huidaandoeningen, waaronder cutaan plaveiselcelcarcinoom (een bepaald type huidkanker), wratachtige groeisels, huidflapjes (skin tags), ongecontroleerde groei of beschadigingen van de huid (basaalcelcarcinoom), droge huid, jeuk of roodheid van de huid, dikke, schilferige of korstige plekken op de huid (actinische keratose), huidbeschadigingen, rood worden van de huid, verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht
- Constipatie
- Griepachtige ziekte

*Vaak voorkomende bijwerkingen die zichtbaar kunnen worden in uw bloedonderzoeken*

- Lage hoeveelheid van fosfaat (hypofosfatemie) in het bloed
- Verhoging van de bloedsuikerwaarde (hyperglykemie)

*Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Nieuw melanoom
- Allergische reactie (overgevoeligheid)
- Ontsteking van het oog (uveïtis, zie ‘Oogproblemen’ hierboven in rubriek 4)
- Ontsteking van de alvelesklier (die sterke abdominale pijn veroorzaakt)
- Ontsteking van de vetlaag onder de huid (panniculitis)
- Nierproblemen, nierfalen
- Ontsteking van de nieren

### **Mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden wanneer Tafinlar en trametinib samen worden gebruikt**

Wanneer u Tafinlar en trametinib samen inneemt, kunt u een van de bijwerkingen krijgen die in de bovenstaande lijsten zijn vermeld, hoewel het aantal malen dat een bijwerking zich voordoet kan afwijken (toenemen of afnemen).

U kunt **meer bijwerkingen krijgen vanwege de gelijktijdige inname van trametinib** met Tafinlar.

Vertel uw arts zo snel mogelijk als u een van deze klachten krijgt, ofwel voor de eerste keer of als ze erger worden.

Lees ook de bijsluiter van trametinib voor informatie over de bijwerkingen die u kunt krijgen tijdens het gebruik van trametinib.

De bijwerkingen die u kunt ervaren wanneer u Tafinlar in combinatie met trametinib inneemt zijn de volgende:

*Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Neus- en keelontsteking
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Bloeding, op verschillende plaatsen in het lichaam, die licht of ernstig kan zijn
- Hoesten
- Buikpijn
- Verstopping (obstipatie)
- Diarree
- Misselijkheid, braken
- Uitslag, droge huid, jeuk, rood worden van de huid
- Gewrichtspijn, spierpijn of pijnlijke handen of voeten
- Spierspasmen
- Gebrek aan energie of zich zwak voelen
- Koude rillingen
- Zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem)
- Koorts
- Griepachtige aandoening

*Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zichtbaar kunnen worden in uw bloedonderzoeken*

- Afwijkende resultaten van het bloedonderzoek met betrekking tot de lever

*Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)*

- Urineweginfecties
- Huidaandoeningen, waaronder infectie van de huid (cellulitis), ontsteking van de haarzakjes in de huid, nagelafwijkingen zoals nagelbedveranderingen, nagelpijn, infectie en zwelling van de nagelriemen, huiduitslag met blaren gevuld met pus, cutaan plaveiselcelcarcinoom (een bepaald type huidkanker), papilloom (een type huidtumor dat meestal niet kwaadaardig is), wratachtige groeisels, verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht (zie ook 'Veranderingen van uw huid', hierboven in rubriek 4)
- Uitdroging (te weinig water of vocht)
- Wazig zien, problemen met het gezichtsvermogen, oogontsteking (uveïtis)
- Het minder goed pompen van het hart
- Lage bloeddruk (hypotensie)
- Plaatselijke zwelling van weefsel
- Kortademigheid
- Droge mond
- Zere mond of zweertjes in de mond, ontsteking van het slijmvlies
- Acne-achtige problemen
- Verdikking van de bovenste laag van de huid (hyperkeratose), dikke, schilferige of korstige plekken op de huid (actinische keratose), barsten of kloven van de huid
- Toegenomen zweten, nachtzweeten
- Ongebruikelijk haarverlies of dunner worden van het haar
- Rode, pijnlijke handen en voeten
- Ontsteking van de vetlaag onder de huid (panniculitis)
- Ontsteking van het slijmvlies
- Zwelling van het gezicht

*Vaak voorkomende bijwerkingen die zichtbaar kunnen worden in uw bloedonderzoeken*

- Lage aantallen witte bloedcellen
- Verlaagd aantal rode bloedcellen (anemie), bloedplaatjes (cellen die zorgen voor bloedstolling) en een type witte bloedcellen (leukopenie)
- Lage hoeveelheid van natrium (hyponatriëmie) of fosfaat (hypofosfatemie) in het bloed
- Toename van de hoeveelheid bloedsuiker
- Verhoogde hoeveelheid van creatinefosfokinase, een enzym dat vooral wordt aangetroffen in het hart, de hersenen en skeletspieren
- Verhoogde hoeveelheid van bepaalde stoffen (enzymen) die door de lever worden geproduceerd

*Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)*

- Ontstaan van nieuwe huidkanker (melanoom)
- Huidflapjes (skin tags)
- Allergische reactie (overgevoeligheid)
- Veranderingen aan het oog, zoals zwelling in het oog veroorzaakt door lekkage van vocht (*chorioretinopathie*), loslating van het lichtgevoelige membraan achter in het oog (het netvlies) van de ondersteunende lagen (netvliesloslating) en zwelling rond de ogen
- Hartslag die lager is dan het normale bereik en/of een verlaging van de hartfrequentie
- Longontsteking (pneumonitis)
- Ontsteking van de alveesklier (pancreas)
- Ontsteking van de darmen (colitis)
- Nierfalen
- Ontsteking van de nieren
- Ontstekingsziekte die voornamelijk de huid, longen, ogen en lymfeklieren aantast (sarcoïdose)

*Zelden voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)*

- Een gat (perforatie) in de maag of darmen

*Niet bekend (frequentie kan niet bepaald worden op basis van de beschikbare gegevens)*

- Ontsteking van de hartspier (myocarditis), wat kan leiden tot kortademigheid, koorts, hartkloppingen en pijn op de borst
- Ontstoken, schilferige huid (exfoliatieve dermatitis)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het flesetiket en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is dabrafenib. Elke harde capsule bevat dabrafenibmesilaat gelijk aan 50 mg of 75 mg dabrafenib.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat, colloïdaal siliciumdioxide, rood ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171) en hypromellose (E464). Daarnaast zijn de capsules bedrukt met zwarte inkt die zwart ijzeroxide (E172), schellak, en propyleenglycol bevat.

### **Hoe ziet Tafinlar eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Tafinlar 50 mg harde capsules zijn ondoorzichtig, donkerrood en bedrukt met 'GS TEW' en '50 mg'. Tafinlar 75 mg harde capsules zijn ondoorzichtig, donkerroze en bedrukt met 'GS LHF' en '75 mg'.

De flessen zijn van ondoorzichtig wit plastic met een plastic schroefsluiting.

In de flessen zit ook silicagel als droogmiddel in een kleine cilindervormige verpakking. Het droogmiddel moet in de fles blijven en mag niet ingenomen worden.

Tafinlar 50 mg en 75 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen met 28 of 120 capsules. Niet alle verpakkingsgroottes worden in uw land in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

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

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovenië

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Duitsland

**Glaxo Wellcome, S.A.**

Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero  
Burgos  
Spanje

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.