

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tafinlar 50 mg capsule

Tafinlar 75 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Tafinlar 50 mg capsule

Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a 50 mg de dabrafenib.

### Tafinlar 75 mg capsule

Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a 75 mg de dabrafenib.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă.

### Tafinlar 50 mg capsule

Capsule de culoarea roșu închis opac, cu o lungime de aproximativ 18 mm, inscripționate cu „GS TEW” și „50 mg”.

### Tafinlar 75 mg capsule

Capsule de culoarea roz închis opac, cu o lungime de aproximativ 19 mm, inscripționate cu „GS LHF” și „75 mg”.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Melanom

Dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600 (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### Tratamentul adjuvant al melanomului

Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

#### Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici în stadiu avansat, cu mutație BRAF V600.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu dabrafenib trebuie inițiat și monitorizat de către un medic specialist, cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Înainte de tratamentul cu dabrafenib, pacienților trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezența mutației BRAF V600 la nivelul tumorii.

Nu au fost stabilite eficiența și siguranța dabrafenib la pacienții cu melanom BRAF de tip sălbatic sau NSCLC BRAF de tip sălbatic. Prin urmare, este interzisă administrarea de dabrafenib la pacienții cu melanom BRAF de tip sălbatic sau NSCLC BRAF de tip sălbatic (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### Doze

Doza recomandată de dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg). Doza recomandată de trametinib, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

### Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai prezintă beneficii terapeutice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile (vezi Tabelul 2). În contextul tratamentului adjuvant al melanomului, pacienții trebuie tratați pentru o perioadă de 12 luni dacă nu are loc recidiva bolii sau dacă nu apare toxicitate inacceptabilă.

### Doze omise

În cazul omiterii unei doze de dabrafenib, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de trametinib, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, doza de trametinib trebuie administrată numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

### Modificarea dozei

Capsulele de dabrafenib sunt disponibile în două versiuni, de 50 mg și 75 mg, pentru o gestionare eficientă a situațiilor în care se impune modificarea dozei.

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei sau întreruperea temporară/oprirea tratamentului (vezi Tabelele 1 și 2).

Modificarea dozei sau întreruperea tratamentului nu este recomandată în cazul reacțiilor adverse asociate carcinomului cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) sau unui melanom primar nou apărut (vezi pct. 4.4).

Nu sunt necesare modificări ale dozei în tratamentul uveitei atâta timp cât terapiile locale eficace pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel (vezi pct. 4.4).

Reducerile recomandate ale dozei și recomandările privind modificarea dozei sunt menționate în Tabelele 1, respectiv 2.

**Tabelul 1 Reduceri recomandate ale dozei**

| Nivel de doză                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Doză de dabrafenib<br>În monoterapie sau în asociere cu trametinib | Doza de trametinib *<br>Numai în asociere cu dabrafenib |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Doza inițială                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 150 mg de două ori pe zi                                           | 2 mg o dată pe zi                                       |
| Prima reducere a dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 100 mg de două ori pe zi                                           | 1.5 mg o dată pe zi                                     |
| A doua reducere a dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 75 mg de două ori pe zi                                            | 1 mg o dată pe zi                                       |
| A treia reducere a dozei                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 50 mg de două ori pe zi                                            | 1 mg o dată pe zi                                       |
| Nu se recomandă ajustarea dozei de dabrafenib sub 50 mg de două ori pe zi, la administrarea în monoterapie sau în asociere cu trametinib. Nu se recomandă ajustarea dozei de trametinib sub 1 mg o dată pe zi, la administrarea în asociere cu dabrafenib.<br>*Pentru instrucțiuni privind doza în tratamentul cu trametinib în monoterapie, vă rugăm să citiți RCP ul trametinib, secțiunea “Doze și mod de administrare”. |                                                                    |                                                         |

**Tabelul 2 Schema modificării dozei în funcție de gradul oricăror reacții adverse (RA) (excluzând febra)**

| Grad (CTCEA)*                                                                                                                          | Modificări recomandate ale dozei de dabrafenib<br>Administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grad 1 sau grad 2 (tolerabil)                                                                                                          | Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.                                                                |
| Grad 2 (intolerabil) sau grad 3                                                                                                        | Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0-1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.                         |
| Grad 4                                                                                                                                 | Opriți definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0-1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia. |
| * Intensitatea evenimentelor adverse clinice, clasificate conform Criteriilor de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCEA) |                                                                                                                                     |

Atunci când reacțiile adverse ale unui individ sunt controlate în mod eficient, poate fi luată în considerare o creștere a dozei cu același nivel utilizat și pentru reducerea acesteia. Doza de dabrafenib nu trebuie să depășească 150 mg de două ori pe zi.

#### Febră

Dacă temperatura unui pacient este  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , tratamentul trebuie întrerupt (tratamentul cu dabrafenib, atunci când este utilizat în monoterapie, și tratamentul cu dabrafenib și trametinib, atunci când sunt administrate în asociere). În cazul recidivei, tratamentul poate fi, de asemenea, întrerupt la apariția primului simptom alfebrei. Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum sunt ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați pentru a identifica semnele și simptomele infecției și, dacă este necesar, tratați conform ghidurilor în vigoare (vezi pct. 4.4). Administrarea dabrafenib sau administrarea dabrafenib și trametinib, atunci când sunt utilizate în asociere, trebuie reluată dacă pacientul nu prezintă simptome timp de cel puțin 24 de ore, fie (1) cu aceeași doză, fie (2) cu o treaptă terapeutică inferioară a dozei dacă febra este recidivantă și/sau a fost însoțită de alte simptome severe, inclusiv deshidratare, hipotensiune arterială sau insuficiență renală.

Dacă apar reacții de toxicitate asociate tratamentului când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib atunci ambele doze trebuie reduse simultan sau întrerupte temporar sau definitiv. Când sunt necesare ajustări ale dozei numai pentru unul dintre cele două tratamente, excepțiile sunt detaliate mai jos pentru uveită, neoplazii non-cutanate cu mutație RAS (în principal, legate de dabrafenib),

reducerea fracției de ejeecție ventriculară stângă (LVEF), ocluzia venei retiniene (OVR), desprinderea epiteliului pigmentar al retinei (DEPR) și boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (în principal, legate de trametinib).

*Excepții privind modificările dozei (în cazurile în care se reduce numai doza uneia dintre terapii) pentru reacții adverse selectate*

*Uveită*

Nu sunt necesare modificări ale dozei în cazul uveitei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oculară. Dacă uveita nu răspunde la terapia oftalmică locală, administrarea dabrafenib trebuie întreruptă până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi administrarea dabrafenib trebuie reluată după ce este redusă cu o treaptă de dozare. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.4).

*Neplazii non-cutanate cu mutație RAS*

Se vor avea în vedere beneficiile și riscurile înainte de continuarea tratamentului cu dabrafenib la pacienții cu neoplazie non-cutanată, cu mutație RAS. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

*Scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS)/Insuficiență ventriculară stângă*

Dacă dabrafenib este utilizat în asociere cu trametinib și în condițiile unei scăderi absolute, asimptomatice de >10% a FEVS comparativ cu nivelul de bază apărut și fracția de ejeecție este sub limita de jos a normalului (LJN), vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib (vezi pct. 4.2) pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de trametinib. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când este administrat în asociere cu trametinib.

*Ocluzia venei retiniene (OVR) și dezlipirea epiteliului pigmentar retinian (DEPR)*

Dacă pacienții raportează tulburări vizuale noi, cum sunt reducerea vederii centrale, vedere încețoșată sau pierderea vederii în orice moment în timpul terapiei combinate cu dabrafenib și trametinib, vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib (vezi pct. 4.2) pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de trametinib. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când este administrat în asociere cu trametinib în cazuri confirmate de OVR sau DEPR.

*Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită*

La pacienții suspecți de BPI sau pneumonită, tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib, inclusiv pacienților care prezintă simptome și semne pulmonare noi sau progresive, incluzând tuse, dispnee, hipoxie, efuziune pleurală sau infiltrații, care urmează să fie supuse investigațiilor clinice, vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib (vezi pct. 4.2) pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de trametinib. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când este administrat în asociere cu trametinib în cazurile de BPI sau pneumonită.

*Grupe speciale de pacienți*

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei (vezi pct. 5.2). Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

*Insuficiență hepatică*

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei (vezi pct. 5.2). Metabolizarea la nivelul ficatului și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metabolizilor săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

#### *Pacienți non-caucazieni*

Date limitate privind siguranța și eficacitatea dabrafenib la pacienții non-caucazieni. Analiza farmacocinetică populațională nu a evidențiat diferențe semnificative privind farmacocinetica dabrafenib între pacienții asiatici și caucazieni. Nu este necesară ajustarea dozei de dabrafenib la pacienții asiatici.

#### *Vârstnici*

Nu este necesară o modificare a dozei inițiale la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea dabrafenib capsule la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte (vezi pct. 5.3).

#### Mod de administrare

Tafinlar este pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă.

Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pentru informații privind modul de administrare când este administrat în asociere cu dabrafenib.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, trebuie citit RCP-ul trametinib înainte de începerea tratamentului. Pentru informații suplimentare privind avertizările și precauțiile privind tratamentul cu trametinib, vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib.

#### Testare BRAF V600

Nu au fost stabilite eficiența și siguranța dabrafenib la pacienții cu melanom BRAF de tip sălbatic sau NSCLC BRAF de tip sălbatic; prin urmare, este interzisă administrarea de dabrafenib la pacienții cu melanom BRAF de tip sălbatic sau NSCLC BRAF de tip sălbatic (vezi pct. 4.2 și 5.1).

### Dabrafenib administrat în asociere cu trametinib la pacienții cu melanom care au prezentat progresia bolii la administrarea unui inhibitor BRAF

Există date limitate la pacienții cărora li se administrează o asociere de dabrafenib cu trametinib și la care boala a progresat la administrarea anterioară a unui inhibitor BRAF. Aceste date evidențiază faptul că eficacitatea asocierii va fi mai mică la acești pacienți (vezi pct. 5.1). Prin urmare, trebuie avute în vedere alte opțiuni de tratament înainte de administrarea în asociere la această categorie de pacienți la care s-au administrat anterior inhibitori BRAF. Nu a fost stabilită succesiunea tratamentelor după progresie la administrarea unui inhibitor BRAF.

### Neoplazii noi

Pot apărea neoplazii noi, cutanate și non-cutanate, când dabrafenib este utilizat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

#### *Afecțiuni maligne cutanate*

##### *Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC)*

La pacienții tratați cu dabrafenib, în monoterapie sau în asociere cu trametinib, au fost raportate cazuri de cuSCC (inclusiv keratoacantom) (vezi pct. 4.8). În studiile clinice de fază III, MEK115306 și MEK116513 la pacienți cu melanom inoperabil sau metastatic, cuSCC a apărut la 10% (22/211) dintre pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în monoterapie, respectiv la 18% (63/349) dintre pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib în monoterapie. În grupul de siguranță integrat al pacienților cu melanom în stadiu metastatic și NSCLC în stadiu avansat, cuSCC a apărut la 2% (19/1 076) dintre pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib. Timpul median până la diagnosticarea primei apariții a cuSCC în studiul MEK 115 306 a fost de 223 zile (interval de 56 până la 510 zile) în brațul de tratament în care s-a administrat asocierea și 60 zile (interval de 9 până la 653 zile) în brațul de tratament în care s-a administrat dabrafenib în monoterapie. În studiul de fază III, BR115532 (COMBI-AD), privind tratamentul adjuvant al melanomului, la data analizei primare, dezvoltaseră cuSCC 1% (6/435) dintre pacienții la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib față de 1% (5/432) dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Pe durata monitorizării pe termen lung (până la 10 ani), fără a se administra tratament, alți 2 pacienți au raportat cu SCC în fiecare braț de tratament. Per total, timpul median până la debutul primei apariții a cuSCC în brațul de tratament în care s-a administrat asocierea din studiul privind tratamentul adjuvant a fost de aproximativ 21 săptămâni și de 34 săptămâni în brațul la care s-a administrat placebo.

Se recomandă evaluarea dermatologică a tuturor pacienților înaintea inițierii tratamentului cu dabrafenib, lunar pe toată durata acestuia și până la șase luni după încheierea tratamentului împotriva cuSCC. Monitorizarea trebuie să continue timp de 6 luni după întreruperea tratamentului cu dabrafenib sau până la inițierea unui alt tratament antineoplazic.

La pacienții cu cuSCC, soluția este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib sau, dacă acesta este administrat în asociere, dabrafenib și trametinib, fără ajustarea dozei. Pacienții trebuie instruiți să informeze imediat medicul la apariția oricărei leziuni la nivelul pielii.

##### *Melanom primar, nou apărut*

În studiile clinice au fost raportate melanoame primare, nou apărute, la pacienții tratați cu dabrafenib. În studiile clinice privind melanomul în stadiu inoperabil sau metastatic, aceste cazuri au fost identificate în primele 5 luni de tratament cu dabrafenib în monoterapie. Cazurile de melanom primar nou pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului. Monitorizarea pentru leziuni cutanate trebuie să se realizeze conform modalității descrise mai sus pentru cuSCC.

### Afecțiuni maligne non-cutanate

Experimentele *in vitro* au demonstrat activarea paradoxală a protein-kinazei activate de mitogen (MAP-kinază) în celulele BRAF de tip sălbatic cu mutații RAS la expunerea la inhibitorii BRAF. Acest lucru poate crește riscul de tumori maligne non-cutanate cu expunere la dabrafenib (vezi pct. 4.8), în special cele cu mutații RAS. În studii clinice, au fost raportate tumori maligne induse de RAS în cazul tratamentului cu inhibitori BRAF (leucemie mielomonocitară cronică și SCC non-cutanat al capului și al gâtului) precum și cu dabrafenib în monoterapie (adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare) și cu dabrafenib în asociere cu inhibitorul MEK, trametinib (cancer colorectal, cancer pancreatic).

Înainte de inițierea tratamentului pacienților le trebuie efectuată o examinare a capului și a gâtului cu inspectarea vizuală minimă a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, precum și un examen tomografic computerizat (CT) al toracelui / abdomenului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați clinic adecvat ceea ce include o examinare clinică adecvată a capului și gâtului la fiecare fiecare 3 luni și un CT al toracelui / abdomenului la fiecare 6 luni. Examinarea anală și controlul ginecologic (pentru femei) sunt recomandate înainte și la sfârșitul tratamentului sau când se consideră indicat clinic. Trebuie efectuate hemoleucograma completă și analize de biochimie atunci când este indicată din punct de vedere clinic.

Beneficiile și riscurile trebuie luate în considerare înainte de administrarea dabrafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutații RAS. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

După întreruperea tratamentului cu dabrafenib, monitorizarea afecțiunilor maligne secundare / recurente non-cutanate trebuie continuată timp de până la 6 luni sau până la inițierea unei alte terapii anti-neoplazice. Rezultate anormale trebuie gestionate în acord cu practicile clinice.

### Hemoragie

Evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib (vezi pct. 4.8). Vă rugăm să completați RCP-ul trametinib (vezi pct. 4.4) pentru informații suplimentare.

### Afectare vizuală

În studiile clinice, au fost raportate reacții oftalmologice, inclusiv uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții trebuie monitorizați de rutină pentru detectarea eventualelor semne și simptome (cum sunt tulburări de vedere, fotofobie și dureri la nivelul ochilor) în timpul administrării tratamentului.

Nu sunt necesare modificări ale dozei atât timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Au fost raportate cazuri de panuveită bioculară sau iridociclită bioculară, care sugerează prezența sindromului Vogt-Koyanagi-Harada, la pacienții tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Se întrerupe administrarea dabrafenib până la remiterea inflamației oculare și se are în vedere consultarea unui medic oftalmolog. Poate fi necesar tratamentul sistemic cu corticosteroizi.

Pot apărea DEPR și OVR la administrarea dabrafenib în asociere cu trametinib. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib (vezi pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib după stabilirea diagnosticului de OVR sau DEPR.

## Pirexie

A fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). La 1% dintre pacienții din studiile clinice cu dabrafenib administrat în monoterapie, au fost identificate evenimente febrile neinfecțioase, (definite ca febră, însoțită de rigiditate severă, deshidratare, hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală acută de origine prerenală la pacienți cu funcție renală normală la momentul inițial) (vezi pct. 4.8). Debutul acestor evenimente febrile neinfecțioase grave a fost, în general, în prima lună de administrare a dabrafenib în monoterapie. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere.

Incidența și severitatea febrei sunt crescute la administrarea terapiei combinate. În brațul de tratament în care s-a administrat asocierea terapeutică din studiul MEK115306 la pacienții cu melanom inoperabil sau în stadiu metastatic, febra a fost raportată la 57% (119/209) dintre pacienți, din care 7% febră de gradul 3, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat dabrafenib în monoterapie, 33% (69/211) dintre pacienți raportând febră, din care 2% febră de gradul 3. În studiul BRF113928, de fază II, la pacienții cu NSCLC în stadiu avansat, incidența și severitatea febrei au crescut ușor când dabrafenib a fost utilizat în asociere cu trametinib (48%, 3% gradul 3) comparativ cu dabrafenib în monoterapie (39%, 2% gradul 3). În studiul de fază III, BRF115532, privind tratamentul adjuvant al melanomului, incidența și severitatea febrei au fost mai mari în brațul de tratament la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib (67%; 6% Gradul 3/4) comparativ cu brațul de tratament la care s-a administrat placebo (15%; <1% Gradul 3).

La pacienții cu melanom inoperabil sau în stadiu metastatic cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib și la care a apărut febra, aproximativ jumătate din primele apariții ale febrei au avut loc în prima lună de tratament și aproximativ o treime dintre pacienți au prezentat 3 sau mai multe evenimente.

Tratamentul cu dabrafenib, atunci când este administrat în monoterapie, și dabrafenib și trametinib, când sunt administrate în asociere, trebuie întrerupt în cazul în care temperatura pacientului este  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (vezi pct. 5.1). Trebuie inițiat tratament cu antipiretice, cum sunt ibuprofen sau acetaminofen/paracetamol. Trebuie avută în vedere utilizarea corticosteroizilor cu administrare orală în cazurile în care administrarea antipireticelor nu este suficientă. Pacienții trebuie evaluați în vederea identificării eventualelor semne sau simptome ale unei infecții. Tratamentul poate fi reluat imediat ce febra a fost tratată profilactic. În cazul în care febra este asociată cu alte semne sau simptome severe, tratamentul trebuie să fie reluat prin administrarea unei doze reduse după dispariția febrei și conform indicațiilor clinice (vezi secțiunea 4.2).

## Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă

S-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS (vezi pct. 4.8). Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pentru informații suplimentare (vezi pct. 4.4). Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

## Insuficiență renală

A fost identificată insuficiența renală la <1% dintre pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și la  $\leq 1\%$  dintre pacienții tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Cazurile observate au fost, în general, asociate cu febră și deshidratare și au răspuns favorabil la întreruperea administrării dozei și la măsuri generale de susținere. A fost raportată nefrita granulomatoasă (vezi pct. 4.8). Creatinina serică trebuie monitorizată frecvent în timpul tratamentului. Dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină  $>1,5 \times \text{LSN}$ ). Prin urmare, se recomandă prudență în acest context (vezi pct. 5.2).

### Evenimente hepatice

Au fost raportate evenimente hepatice adverse în cadrul studiilor clinice cu dabrafenib administrat în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Se recomandă ca pacienților la care se administrează tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib. Monitorizarea hepatică poate fi continuată și după aceea conform indicațiilor clinice. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pentru informații suplimentare.

### Hipertensiune arterială

S-au raportat creșteri ale tensiunii arteriale asociate cu dabrafenib administrat în asociere cu trametinib, la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială pre-existentă (vezi pct. 4.8). Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pentru informații suplimentare.

### Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită

Au fost raportate cazuri de pneumonită sau BPI în studiile clinice cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib, pct. 4.4, pentru informații suplimentare. Dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

### Erupții cutanate tranzitorii

În studiile clinice, au fost observate erupții cutanate tranzitorii la circa 24% dintre pacienți când dabrafenib este utilizat în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Majoritatea acestor cazuri au fost de gradul 1 sau 2 și nu au necesitat întreruperea sau reducerea dozei. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib, pct. 4.4, pentru informații suplimentare.

### Rabdomioliză

A fost raportată rabdomioliză la pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib, pct. 4.4, pentru informații suplimentare.

### Pancreatită

Pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib în studiile clinice privind melanomul inoperabil sau în stadiu metastatic și aproximativ 4% dintre pacienții tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib în studiul clinic privind NSCLC. Unul dintre aceste evenimente a apărut în prima zi de administrare a dabrafenib la un pacient cu melanom în stadiu metastatic și a reapărut ca urmare a unei noi încercări la o doză mai redusă. În studiul privind tratamentul adjuvant al melanomului, a fost raportată pancreatită la <1% (1/435) dintre pacienții la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib și la niciun pacient dintre cei la care s-a administrat placebo. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

### Tromboză venoasă profundă/Embolie pulmonară

Embolia pulmonară sau tromboza venoasă profundă pot apărea când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib. Dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă, cum sunt dispnee, durere toracică sau umflare a brațelor sau picioarelor, aceștia trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

### Reacții adverse cutanate grave

În timpul terapiei asociate cu dabrafenib/trametinib, au fost raportate cazuri de reacții adverse cutanate grave (RACG), inclusiv sindromul Stevens-Johnson, și reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale. Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să fie atenționați cu privire la semne și simptome și monitorizați cu atenție cu privire la reacțiile cutanate. Dacă apar semnele și simptomele RACS, se va întrerupe administrarea dabrafenib și trametinib.

### Tulburări gastro-intestinale

Colita și perforația gastro-intestinală, inclusiv cu evoluție letală, au fost raportate la pacienții la care se administrează dabrafenib în asociere cu trametinib (vezi pct. 4.8). Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib pentru informații suplimentare (vezi pct. 4.4).

### Sarcoidoză

La unii pacienți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib au fost raportate cazuri de sarcoidoză, cele mai multe afectând pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici. În majoritatea cazurilor a fost menținut tratamentul cu dabrafenib și trametinib. În cazul stabilirii diagnosticării de sarcoidoză, trebuie avut în vedere un tratament relevant. Este important ca sarcoidoza să nu fie interpretată eronat ca fiind o progresie a bolii.

### Limfohistiocitoză hemofagocitară

În experiența după punerea pe piață, limfohistiocitoza hemofagocitară (LHH) a fost observată la pacienți tratați cu dabrafenib în asociere cu trametinib. Se recomandă precauție în cazul în care dabrafenibul este administrat în asociere cu trametinib. Dacă LHH este confirmată, trebuie întreruptă administrarea de dabrafenib și trametinib și trebuie început tratamentul pentru LHH.

### Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi fatală, a fost asociată cu utilizarea trametinibului în asociere cu dabrafenib (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru SLT includ o încărcătură tumorală mare, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Pacienții cu factori de risc pentru SLT trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie luată în considerare hidratarea profilactică. SLT trebuie tratat prompt, conform indicațiilor clinice.

### Efectele altor medicamente asupra dabrafenib

Dabrafenib este un substrat al enzimelor CYP2C8 și CYP3A4. Asocierea cu inductori potenți ai acestor enzime trebuie evitată pe cât posibil, deoarece acești agenți pot diminua eficacitatea dabrafenib (vezi pct. 4.5).

## Efectele dabrafenib asupra altor medicamente

Dabrafenib este un inductor al enzimelor metabolice, care poate determina o pierdere a eficacității multora dintre medicamentele utilizate frecvent (vezi exemplele de la pct. 4.5). Prin urmare, realizarea unei evaluări cu privire la utilizarea medicamentului (EUM) este esențială înainte de începerea tratamentului cu dabrafenib. În general, utilizarea dabrafenib concomitent cu medicamente care constituie substraturi sensibile ale anumitor enzime metabolice sau transportori (vezi pct. 4.5) trebuie evitată, în eventualitatea în care monitorizarea eficacității și ajustarea dozei nu sunt posibile.

Administrarea concomitentă a dabrafenib cu warfarină determină scăderea ratei de expunere a warfarinei. Atunci când dabrafenib este administrat concomitent cu warfarina și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib, este necesară precauție și trebuie avută în vedere monitorizarea INR (raportul normalizat internațional) suplimentară (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a digoxinei cu dabrafenib poate determina scăderea expunerii digoxinei. Este necesară prudență și se recomandă monitorizarea suplimentară a digoxinei când digoxina (substrat transportor) este utilizată concomitent cu dabrafenib și la întreruperea tratamentului cu dabrafenib (vezi pct. 4.5).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Efectele altor medicamente asupra dabrafenib

Dabrafenib este un substrat al enzimelor metabolice CYP2C8 și CYP3A4, iar metaboliții săi activi hidroxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib sunt substraturi ale CYP3A4. Prin urmare, este posibil ca medicamentele care constituie inhibitori sau inductori puternici ai enzimelor CYP2C8 sau CYP3A4 să crească, respectiv să diminueze concentrațiile de dabrafenib. Atunci când este posibil, se recomandă utilizarea unor agenți alternativi concomitent cu administrarea de dabrafenib. Dabrafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat împreună cu inhibitori puternici (de exemplu, ketoconazol, gemfibrozil, nefazodonă, claritromicină, ritonavir, saquinavir, telitromicină, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir). Asocierea dabrafenib cu inductori puternici ai CYP2C8 sau CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital sau sunătoare (*Hypericum perforatum*)) trebuie evitată.

Administrarea de ketoconazol (un inhibitor al CYP3A4) 400 mg o dată pe zi în asociere cu dabrafenib 75 mg de două ori pe zi, a determinat o creștere cu 71% a valorilor ASC ale dabrafenib și o creștere cu 33% a valorilor  $C_{max}$  ale dabrafenib, în raport cu administrarea de dabrafenib 75 mg de două ori pe zi în monoterapie. Administrarea concomitentă a dus la creșterea valorilor ASC ale hidroxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib (creșteri cu 82% și respectiv 68%). O scădere cu 16% a ASC a fost observată pentru carboxi-dabrafenib.

Administrarea de gemfibrozil (un inhibitor al CYP2C8) 600 mg de două ori pe zi, în asociere cu dabrafenib 75 mg de două ori pe zi, a determinat o creștere cu 47% a valorilor ASC ale dabrafenib, dar nu a modificat valorile  $C_{max}$  ale dabrafenib în raport cu administrarea de dabrafenib 75 mg de două ori pe zi în monoterapie. Gemfibrozil nu a avut efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii sistemice la metaboliții dabrafenibului ( $\leq 13\%$ ).

Administrarea de rifampicină (un inductor al CYP3A4/CYP2C8) 600 mg o dată pe zi, în asociere cu dabrafenib 150 mg de două ori pe zi, a determinat, la administrarea repetată a dozei, o scădere a valorilor  $C_{max}$  (27%) și ASC (34%) ale dabrafenib. Nu s-a observat nicio modificare relevantă a ASC pentru hidroxi-dabrafenib. A existat o creștere a ASC cu 73% pentru carboxi-dabrafenib și o scădere a ASC cu 30% pentru desmetil-dabrafenib.

Administrarea concomitentă de doze repetate de dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și medicamentul care determină creșterea pH-ului, rabeprazol 40 mg o dată pe zi, a determinat o creștere cu 3% a ASC și o scădere cu 12% a  $C_{max}$  dabrafenib. Aceste modificări ale ASC și  $C_{max}$  ale dabrafenib nu sunt considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu se anticipează ca medicamentele care modifică pH-ul la nivelul tractului gastro-intestinal (GI) superior (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor  $H_2$ , antacide) să reducă biodisponibilitatea dabrafenib.

#### Efectele dabrafenib asupra altor medicamente

Dabrafenib este un inductor enzimatic care accelerează sinteza enzimelor cu rol în metabolismul medicamentelor, inclusiv CYP3A4, CYP2Cs și CYP2B6 și care poate accelera sinteza proteinelor transportatoare. Acest lucru are ca efect reducerea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate de aceste enzime și poate afecta unele medicamente transportate. Reducerea concentrațiilor plasmatice poate determina pierderea sau diminuarea efectelor clinice ale medicamentelor respective. Există, de asemenea, riscul de formare a unei proporții mari de metaboliți activi ai acestor medicamente. Printre enzimele care pot fi induse se numără CYP3A la nivelul ficatului și intestinului, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și enzimele UGT (enzime responsabile de procesul de glucuronoconjugare). Proteina transportoare Pgp, precum și alte proteine transportoare, ca de exemplu MRP-2 pot fi, de asemenea, induse. Inducția OATP1B1/1B3 și BCRP nu se bazează pe observații dintr-un studiu clinic privind rosuvastatină.

*In vitro*, dabrafenib a generat creșteri ale CYP2B6 și CYP3A4 în funcție de doză. În cadrul unui studiu clinic care a evaluat interacțiunea medicamentelor, valorile  $C_{max}$  și ASC ale midazolam administrat oral (un substrat al CYP3A4) au scăzut cu 47%, respectiv 65% la administrarea concomitentă cu o doză repetată de dabrafenib.

Administrarea de dabrafenib 150 mg de două ori pe zi în asociere cu warfarina, a determinat o scădere a valorilor ASC ale S- și R-warfarinei cu 37% și respectiv 33% comparativ cu administrarea de warfarină în monoterapie. Valorile  $C_{max}$  ale S- și R-warfarinei au crescut cu 18% și respectiv 19%.

Pot apărea interacțiuni cu numeroase medicamente eliminate prin metabolizare sau printr-un mecanism de transport activ. În cazul în care efectul terapeutic al acestora are o importanță majoră pentru pacient și nu pot fi efectuate ajustări ușoare ale dozei pe baza monitorizării eficacității sau a concentrațiilor plasmatice, administrarea acestor medicamente trebuie evitată sau acestea trebuie administrate cu precauție. Se presupune că riscul leziunilor hepatice după administrarea de paracetamol este mai mare la pacienții cărora li se administrează concomitent inductori enzimatici.

Se estimează că numărul medicamentelor afectate este ridicat, cu toate că amploarea interacțiunii variază de la un medicament la altul. Grupele de medicamente care pot fi afectate includ, dar fără a se limita la:

- Analgezice (de exemplu, fentanil, metadonă)
- Antibiotice (de exemplu, claritromicină, doxicilină)
- Medicamente antineoplazice (de exemplu, cabazitaxel)
- Anticoagulante (de exemplu, acenocumarol, warfarină, vezi pct. 4.4)
- Antiepileptice (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, primidonă, acid valproic)
- Antipsihotice (de exemplu, haloperidol)
- Blocante ale canalelor de calciu (de exemplu, diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină, verapamil)
- Glicozide cardiace (de exemplu, digoxină, vezi pct. 4.4)
- Corticosteroizi (de exemplu, dexametazonă, metilprednisolon)
- Antivirale HIV (de exemplu, amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdină, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Contraceptive hormonale (vezi pct. 4.6)
- Hipnotice (de exemplu, diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresoare (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, sirolimus)
- Statine metabolizate de CYP3A4 (de exemplu, atorvastatină, simvastatină)

Cel mai probabil, inducția apare după 3 zile de la repetarea dozei de dabrafenib. La întreruperea tratamentului cu dabrafenib, inducția enzimatică dispare treptat, concentrațiile de enzime sensibile CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19, UDP glucuronoziltransferază (UGT) și substraturile pentru transportori (de exemplu, Pgp sau MRP-2) pot crește, iar pacienții trebuie atent monitorizați în privința toxicității și poate fi necesară ajustarea dozei acestor medicamente.

*In vitro*, dabrafenib este un inhibitor al CYP3A4 pe bază de mecanism. Prin urmare, în primele zile de tratament poate fi observată o inhibare tranzitorie a CYP3A4.

#### Efectele dabrafenib asupra sistemelor transportoare de substanță

*In vitro*, dabrafenib este un inhibitor al polipeptidei anionice organice transportoare (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 și BCRP. În urma administrării concomitente a unei doze unice de rosuvastatină (substrat al OATP1B1, OATP1B3 și BCRP) în asociere cu o doză repetată de dabrafenib 150 mg de două ori pe zi, la 16 pacienți,  $C_{max}$  al rosuvastatinei a crescut de 2,6 ori, în timp de ASC a prezentat o modificare minimă (creștere 7%). Este improbabil ca  $C_{max}$  crescută a rosuvastatinei să prezinte relevanță clinică.

#### Administrarea concomitentă cu trametinib

Administrarea concomitentă a dozelor repetate de trametinib 2 mg o dată pe zi și dabrafenib 150 mg de două ori pe zi nu a dus la modificări semnificative din punct de vedere clinic ale  $C_{max}$  și ASC ale trametinib sau dabrafenib, cu creșteri de 16, respectiv 23% ale  $C_{max}$  și ASC ale dabrafenib. A fost estimată o creștere minoră a biodisponibilității trametinib, care a corespuns unei scăderi a ASC de 12%, când trametinib este administrat în asociere cu dabrafenib, un inductor CYP3A4, utilizând o analiză farmacocinetică populațională.

Când dabrafenib este administrat concomitent cu trametinib, se vor avea în vedere recomandările din interacțiunile privind medicamentul de la pct. 4.4 și 4.5 din RCP-urile dabrafenib și trametinib.

#### Efectele alimentelor asupra dabrafenib

Dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, trebuie să fie administrat pacienților cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin 2 ore după masă din cauza efectului alimentelor asupra absorbției acestuia (vezi pct. 5.2).

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după întreruperea administrării dabrafenib și timp de 16 săptămâni de la ultima doză de trametinib când este administrat în asociere cu dabrafenib. Dabrafenib poate scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale orale sau a oricăror contraceptive hormonale sistemice; prin urmare, se recomandă utilizarea unei metode alternative eficace de contracepție (vezi pct. 4.5).

## Sarcina

Nu există date privind utilizarea dabrafenib de către femeile gravide. Studiile pe animale au demonstrat toxicitate reproductivă și toxicitate în dezvoltarea embriofetală, inclusiv efecte teratogenice (vezi pct. 5.3). Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib (vezi pct. 4.6) când acesta este utilizat în asociere cu trametinib.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă dabrafenib se excretă în laptele uman. Deoarece multe medicamente se excretă în laptele uman, nu poate fi exclus riscul pentru sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată fie decizia întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu dabrafenib.

## Fertilitatea

Nu există date privind fertilitatea la om privind dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib. Dabrafenib poate afecta fertilitatea la bărbați și femei, luând în considerare faptul că în cadrul studiilor pe animale au fost raportate reacții adverse la nivelul organelor de reproducere atât la masculi, cât și la femele (vezi pct. 5.3). Pacienții bărbați, care iau dabrafenib în monoterapie sau în asociere cu trametinib, trebuie informați cu privire la posibilul risc de afectare a spermatogenezei, care poate fi ireversibilă. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib (vezi pct. 4.6) când acesta este utilizat în asociere cu trametinib.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Dabrafenib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului și de profilul reacțiilor adverse al dabrafenib atunci când este evaluată capacitatea pacientului de a efectua acțiuni ce necesită aptitudini de judecată, motrice sau cognitive. Pacienții trebuie informați referitor la potențialul de a prezenta fatigabilitate sau probleme oculare, care pot fi un motiv pentru a nu desfășura astfel de activități.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța dabrafenib administrat în monoterapie se bazează pe un grup de siguranță integrat din cinci studii clinice, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 și BRF112680, care au inclus 578 de pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600, inoperabil sau metastatic, tratați cu dabrafenib 150 mg de două ori pe zi. Cele mai frecvente reacții adverse (RA) (incidență  $\geq 15\%$ ) raportate la dabrafenib sunt hiperkeratoză, cefalee, pirexie, artralgie, oboseală, greață, papilom, alopecie, erupție cutanată tranzitorie și vărsături.

Siguranța dabrafenib administrat în asociere cu trametinib a fost evaluată în grupul de siguranță integrat, ce a cuprins 1 076 pacienți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600, melanom de stadiu III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă (tratament adjuvant), și NSCLC în stadiu avansat, tratați cu dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi. Dintre acești pacienți, 559 au fost tratați cu combinația pentru melanom cu mutație BRAF V600 în două studii randomizate de fază III, MEK115306 (COMBI-d) și MEK116513 (COMBI-v), 435 au fost tratați cu combinația de tratament adjuvant de stadiul III pentru melanom cu mutație BRAF V600, melanom cu mutație după rezecție completă într-un studiu randomizat, de fază III, BRF115532 (COMBI-AD) și 82 au fost tratați cu combinația pentru NSCLC cu mutație BRAF V600, într-un studiu cu mai multe cohorte, nerandomizat, de fază II, BRF113928 (vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacții adverse (incidență  $\geq 20\%$ ) pentru dabrafenib în asociere cu trametinib au fost febră, fatigabilitate, greață, frisoane, cefalee, diaree, vărsături, artralgie și erupții cutanate tranzitorii.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse asociate cu dabrafenib, obținute din studii clinice și din supravegherea după punerea pe piață, sunt prezentate în tabelul de mai jos pentru dabrafenib în monoterapie (Tabelul 3) și pentru dabrafenib în asociere cu trametinib (Tabelul 4). Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos utilizând clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvența de apariție, utilizând convenția următoare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

**Tabelul 3 Reacții adverse la dabrafenib în monoterapie**

| Aparate, sisteme și organe                                                    | Frecvență (toate gradele) | Reacții adverse                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)</b> | Foarte frecvente          | Papilom <sup>a</sup>                                              |
|                                                                               | Frecvente                 | Carcinom cutanat cu celule scuamoase <sup>b</sup>                 |
|                                                                               |                           | Keratoză seboreică                                                |
|                                                                               |                           | Acrocordon (papilom cutanat)                                      |
|                                                                               |                           | Carcinom cu celule bazale                                         |
|                                                                               | Mai puțin frecvente       | Melanom primar, nou apărut                                        |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                                      | Mai puțin frecvente       | Hipersensibilitate                                                |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>                                    | Foarte frecvente          | Scăderea poftei de mâncare                                        |
|                                                                               | Frecvente                 | Hipofosfatemie                                                    |
|                                                                               |                           | Hiperglicemie                                                     |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                                        | Foarte frecvente          | Cefalee                                                           |
|                                                                               | Frecvente                 | Neuropatie periferică (inclusiv neuropatie senzorială și motorie) |
| <b>Tulburări oculare</b>                                                      | Mai puțin frecvente       | Uveită                                                            |

|                                                                 |                     |                                                |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------------|
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>         | Foarte frecvente    | Tuse                                           |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                             | Foarte frecvente    | Greață                                         |
|                                                                 |                     | Vărsături                                      |
|                                                                 |                     | Diaree                                         |
|                                                                 | Frecvente           | Constipație                                    |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           | Foarte frecvente    | Pancreatită                                    |
|                                                                 |                     | Hiperkeratoză                                  |
|                                                                 |                     | Alopecie                                       |
|                                                                 |                     | Erupție cutanată tranzitorie                   |
|                                                                 |                     | Sindromul eritrodisesteziei palmo-plantare     |
|                                                                 | Frecvente           | Uscăciunea pielii                              |
|                                                                 |                     | Prurit                                         |
|                                                                 |                     | Keratoză actinică                              |
|                                                                 |                     | Leziuni ale pielii                             |
|                                                                 |                     | Eritem                                         |
|                                                                 |                     | Fotosensibilitate                              |
|                                                                 | Mai puțin frecvente | Dermatoză neutrofilică febrilă acută           |
|                                                                 |                     | Paniculită                                     |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> | Foarte frecvente    | Artralgie                                      |
|                                                                 |                     | Mialgie                                        |
|                                                                 |                     | Dureri la nivelul extremităților               |
| <b>Tulburări renale și urinare</b>                              | Mai puțin frecvente | Insuficiență renală, insuficiență renală acută |
|                                                                 |                     | Nefrită                                        |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> | Foarte frecvente    | Pirexie                                        |
|                                                                 |                     | Oboseală                                       |
|                                                                 |                     | Tremurături                                    |
|                                                                 |                     | Astenie                                        |
|                                                                 | Frecvente           | Infecție respiratorie acută                    |

**Tabelul 4 Reacții adverse la dabrafenib în asociere cu trametinib**

| <b>Aparate, sisteme și organe</b>                                             | <b>Frecvență (toate gradele)</b> | <b>Reacții adverse</b>                        |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Infecții și infestări</b>                                                  | Foarte frecvente                 | Rinofaringită                                 |
|                                                                               | Frecvente                        | Infecție a căilor urinare                     |
|                                                                               |                                  | Celulită                                      |
|                                                                               |                                  | Foliculită                                    |
|                                                                               |                                  | Panarițiu                                     |
|                                                                               |                                  | Erupții cutanate tranzitorii pustulare        |
| <b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)</b> | Frecvente                        | Carcinom celular cutanat scuamos <sup>a</sup> |
|                                                                               |                                  | Papilom <sup>b</sup>                          |
|                                                                               |                                  | Keratoză seboreică                            |
|                                                                               | Mai puțin frecvente              | Melanom primar nou <sup>c</sup>               |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>                                    | Foarte frecvente                 | Acrocordon (papilom cutanat)                  |
|                                                                               |                                  | Neutropenie                                   |
|                                                                               | Frecvente                        | Anemie                                        |
|                                                                               |                                  | Trombocitopenie                               |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                                      | Mai puțin frecvente              | Leucopenie                                    |
|                                                                               |                                  | Hipersensibilitate <sup>d</sup>               |
|                                                                               | Rare                             | Sarcoidoză                                    |
|                                                                               |                                  | Limfohistiocitoză hemofagocitară              |

|                                                         |                          |                                                                   |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>              | Foarte frecvente         | Apetit alimentar scăzut                                           |
|                                                         | Frecvente                | Deshidratare                                                      |
|                                                         |                          | Hiponatremie                                                      |
|                                                         |                          | Hipofosfatemie                                                    |
|                                                         |                          | Hiperglicemie                                                     |
|                                                         | Cu frecvență necunoscută | Sindromul de liză tumorală                                        |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  | Foarte frecvente         | Cefalee                                                           |
|                                                         |                          | Amețeli                                                           |
|                                                         | Frecvente                | Neuropatie periferică (inclusiv neuropatie senzorială și motorie) |
| <b>Tulburări oculare</b>                                | Frecvente                | Vedere încețoșată                                                 |
|                                                         |                          | Tulburări de vedere                                               |
|                                                         |                          | Uveită <sup>e</sup>                                               |
|                                                         | Mai puțin frecvente      | Corioretinopatie                                                  |
|                                                         |                          | Desprindere retiniană                                             |
|                                                         |                          | Edem periorbital                                                  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               | Frecvente                | Fracție de ejecție ventriculară redusă                            |
|                                                         |                          | Bloc atrioventricular <sup>f</sup>                                |
|                                                         | Mai puțin frecvente      | Bradicardie                                                       |
|                                                         | Cu frecvență necunoscută | Miocardită                                                        |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              | Foarte frecvente         | Hipertensiune arterială                                           |
|                                                         |                          | Hemoragie <sup>g</sup>                                            |
|                                                         | Frecvente                | Hipotensiune arterială                                            |
|                                                         |                          | Limfoedem                                                         |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> | Foarte frecvente         | Tuse                                                              |
|                                                         | Frecvente                | Dispnee                                                           |
|                                                         | Mai puțin frecvente      | Pneumonită                                                        |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                     | Foarte frecvente         | Durere abdominală <sup>h</sup>                                    |
|                                                         |                          | Constipație                                                       |
|                                                         |                          | Diaree                                                            |
|                                                         |                          | Greață                                                            |
|                                                         |                          | Vărsături                                                         |
|                                                         | Frecvente                | Xerostomie                                                        |
|                                                         |                          | Stomatită                                                         |
|                                                         | Mai puțin frecvente      | Pancreatită                                                       |
|                                                         |                          | Colită                                                            |
|                                                         | Rare                     | Perforație gastro-intestinală                                     |

|                                                                 |                          |                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           | Foarte frecvente         | Xerodermie                                                          |
|                                                                 |                          | Prurit                                                              |
|                                                                 |                          | Erupții cutanate tranzitorii                                        |
|                                                                 |                          | Eritem <sup>i</sup>                                                 |
|                                                                 | Frecvente                | Dermatită acneiformă                                                |
|                                                                 |                          | Keratoză actinică                                                   |
|                                                                 |                          | Sudorație nocturnă                                                  |
|                                                                 |                          | Hiperkeratoză                                                       |
|                                                                 |                          | Alopecie                                                            |
|                                                                 |                          | Sindrom eritrodizesteziic palmo-plantar                             |
|                                                                 |                          | Leziune cutanată                                                    |
|                                                                 |                          | Hiperhidroză                                                        |
|                                                                 |                          | Paniculită                                                          |
|                                                                 | Mai puțin frecvente      | Fisuri cutanate                                                     |
|                                                                 |                          | Fotosensibilitate                                                   |
|                                                                 | Cu frecvență necunoscută | Dermatoză neutrofilică febrilă acută                                |
|                                                                 |                          | Sindrom Stevens-Johnson                                             |
|                                                                 |                          | Reacție la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice |
|                                                                 |                          | Dermatită exfoliativă generalizată                                  |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> | Foarte frecvente         | Artralgie                                                           |
|                                                                 |                          | Mialgie                                                             |
|                                                                 |                          | Dureri la nivelul extremităților                                    |
|                                                                 |                          | Spasme musculare <sup>j</sup>                                       |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   | Mai puțin frecvente      | Insuficiență renală                                                 |
|                                                                 |                          | Nefrită                                                             |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> | Foarte frecvente         | Fatigabilitate                                                      |
|                                                                 |                          | Frisoane                                                            |
|                                                                 |                          | Astenie                                                             |
|                                                                 |                          | Edem periferic                                                      |
|                                                                 |                          | Febră                                                               |
|                                                                 |                          | Boală asemănătoare gripei                                           |
|                                                                 | Frecvente                | Infламаția mucoaselor                                               |
|                                                                 |                          | Edem facial                                                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  |                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------|
| Investigații diagnostice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Foarte frecvente | Valori crescute ale alanin aminotransferazei     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  | Valori crescute ale aspartat aminotransferazei   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Frecvente        | Valori crescute ale fosfatazei alcaline sanguine |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  | Valori crescute ale gamma-glutamyltransferazei   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                  | Valori crescute ale creatin fosfokinazei         |
| <p>Profilul de siguranță din MEK116513 este în general similar cu cel al MEK115306, cu următoarele excepții: 1) Următoarele reacții adverse au o categorie de frecvență mai mare în comparație cu MEK115306: spasm muscular (foarte frecvent); insuficiență renală și limfedem (frecvent); insuficiență renală acută (mai puțin frecvent); 2) Următoarele reacții adverse au apărut în MEK116513, dar nu și în MEK115306: insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă, boală pulmonară interstițială (mai puțin frecvent); 3) Următoarea reacție adversă a apărut în MEK116513 și BRF115532, dar nu și în MEK115306 și BRF113928: rabdomioliză (mai puțin frecvent).</p> <p><sup>a</sup> Carcinom celular cutanat scuamos (cu SCC): SCC, SCC cutanat, SCC in situ (boala Bowen) și keratoacantom</p> <p><sup>b</sup> Papilom, papilom cutanat</p> <p><sup>c</sup> Melanom malign, melanom malign metastatic și melanom superficial extins, de stadiu III</p> <p><sup>d</sup> Include hipersensibilitate la medicamente</p> <p><sup>e</sup> Include cazuri de panuveită bioculară sau iridociclită bioculară, care sugerează prezența sindromului Vogt-Koyanagi-Harada</p> <p><sup>f</sup> Bloc atrioventricular, bloc atrioventricular de gradul I, bloc atrioventricular de gradul II, bloc atrioventricular complet</p> <p><sup>g</sup> Hemoragie cu diverse localizări, inclusiv hemoragie intracraniană și hemoragie letală</p> <p><sup>h</sup> Durere la nivelul superior și inferior al abdomenului</p> <p><sup>i</sup> Eritem, eritem generalizat</p> <p><sup>j</sup> Spasme musculare, rigiditate musculoscheletică</p> |                  |                                                  |

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Carcinom cutanat cu celule scuamoase

Pentru dabrafenib administrat în monoterapie în studiul MEK115306, carcinomul cutanat cu celule scuamoase (inclusiv cel clasificat drept subtipul keratoacantom sau keratoacantom mixt) a apărut la 10% dintre pacienți și aproximativ 70% dintre evenimente au apărut în primele 12 săptămâni de tratament, cu un timp median până la debut de 8 săptămâni. În grupul de siguranță integrat la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib, 2% dintre pacienți au dezvoltat cuSCC și evenimentele au apărut mai târziu decât în cazul administrării dabrafenib în monoterapie, cu un timp median până la debut de 18-31 săptămâni. Toți pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie sau în asociere cu trametinib, care au prezentat cuSCC, au continuat tratamentul fără modificarea dozei.

##### Melanom primar, nou apărut

În studiile clinice cu dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib, au fost raportate melanoame primare, nou apărute, în studiile privind melanomul. Aceste cazuri au fost tratate prin excizie și pacienții au continuat tratamentul fără ajustarea dozei (vezi pct. 4.4). Nu au fost raportate cazuri de melanom primar nou apărut în studiul privind NSCLC, de fază II (BRF113928).

### Tumoare malignă non-cutanată

Activarea MAP-kinazei în celulele BRAF de tip sălbatic expuse la inhibitori BRAF poate crește riscul de tumori maligne non-cutanate, inclusiv cele cu mutații RAS (vezi pct. 4.4). Tumori maligne non-cutanate au fost raportate la 1% (6/586) în grupul de siguranță integrat la care s-a administrat dabrafenib în monoterapie și la <1% (8/1 076) dintre pacienții din grupul de siguranță integrat la care s-a administrat dabrafenib administrat în asociere cu trametinib. În studiul de fază III BRF115532 (COMBI-AD) în tratamentul adjuvant al melanomului, 1% (5/435) dintre pacienții la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib în comparație cu <1% (3/432) dintre pacienții la care s-a administrat placebo au dezvoltat tumori aligine non-cutanate. Pe durata monitorizării pe termen lung (până la 10 ani), fără a se administra tratament, alți 9 pacienți au raportat tumori maligne non-cutanate în brațul cu tratament combinat și 4 în brațul cu placebo. Au fost raportate cazuri de tumori maligne induse de RAS în cazul tratamentului cu dabrafenib, administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib. Pacienții trebuie să fie atenți la monitorizați conform indicațiilor clinice.

### Hemoragie

Evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib.

### Scăderea FEVS/Insuficiență ventriculară stângă

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost raportată la 6% (65/1 076) din pacienții din grupul de siguranță integrat la care s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib. Majoritatea cazurilor a fost asimptomatice și reversibile. Pacienții cu o scădere a FEVS sub limita normală instituțională nu au fost incluși în studii clinice cu dabrafenib. Dabrafenib în asociere cu trametinib trebuie folosit cu precauție la pacienții cu afecțiuni care ar putea influența funcția ventriculară stângă. Vă rugăm să citiți RCP-ul pentru trametinib.

### Febră

A fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib în monoterapie și administrat în asociere cu trametinib; cu toate acestea, incidența și severitatea febrei sunt crescute la administrarea concomitentă (vezi pct. 4.4). La pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în asociere cu trametinib și la care a apărut febra, aproximativ jumătate din primele apariții ale febrei au avut loc în prima lună de tratament și aproximativ o treime dintre pacienți au prezentat 3 sau mai multe evenimente. La 1% dintre pacienții cărora li s-a administrat dabrafenib în monoterapie în cadrul populației generale de siguranță, au fost identificate evenimente febrile neinfecțioase, definite ca febră, însoțită de rigiditate severă, deshidratare, hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală acută de origine prerenală la persoanele cu funcție renală normală la momentul inițial. Debutul acestor evenimente febrile neinfecțioase grave a fost, în general, în prima lună de de tratament. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Evenimente hepatice

Au fost raportate reacții adverse hepatice în studiile clinice cu dabrafenib administrat în asociere cu trametinib. Vă rugăm să citiți RCP-ul trametinib.

### Hipertensiune arterială

S-au raportat creșteri ale tensiunii arteriale asociate cu dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială pre-existentă. Tensiunea arterială trebuie măsurată la evaluarea inițială și monitorizată pe durata tratamentului, cu o controlare a hipertensiunii arteriale prin terapie standard, dacă este cazul.

### Artralgie

În grupul de siguranță integrat la care s-a administrat dabrafenib, administrat în monoterapie (25%) și dabrafenib în asociere cu trametinib (25%), au fost raportate cazuri foarte frecvente de artralgie, cu toate că acestea au avut, de obicei, gradul 1 și 2 de gravitate, cazuri de gradul 3 apărând mai puțin frecvent (<1%); nu au fost raportate cazuri de artralgie cu gradul 4 de gravitate.

### Hipofosfatemie

Au fost raportate cazuri frecvente de hipofosfatemie în grupul de siguranță integrat la care s-a administrat dabrafenib în monoterapie (7%) și dabrafenib în asociere cu trametinib (4%). De remarcat că aproximativ o jumătate dintre acestea cu dabrafenib administrat în monoterapie (4%) și 1% cu dabrafenib administrat în asociere cu trametinib au fost cazuri cu gradul 3 de gravitate.

### Pancreatită

În asociere cu dabrafenib, administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib, au fost raportate cazuri de pancreatită. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atenți monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită (vezi pct. 4.4).

### Insuficiență renală

Au fost înregistrate cazuri mai puțin frecvente de insuficiență renală cu alte cauze decât cele caracteristice azotemiei prerenale asociate pirexiei (de exemplu, granulonefrita); totuși, dabrafenib nu a fost administrat pacienților cu insuficiență renală în faza de început a studiului clinic. Trebuie să se acționeze cu precauție în acest context (vezi pct. 5.2).

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Din numărul total de pacienți din grupul integrat de siguranță la care s-a administrat dabrafenib în monoterapie (N=578), 22% au avut vârsta  $\geq 65$  de ani și 6% au avut vârsta  $\geq 75$  de ani. În comparație cu subiecții mai tineri (cu vârste  $<65$  ani), mai mulți subiecți  $\geq 65$  de ani au experimentat reacții adverse, care au determinat o reducere a dozei de medicament utilizate în cadrul studiului (22% versus 12%) sau la întreruperea tratamentului (39% versus 27%). În plus, pacienții vârstnici au experimentat reacții adverse mai grave comparativ cu pacienții mai tineri (41% versus 22%). În general, nu au fost observate diferențe de eficacitate la pacienții vârstnici în comparație cu cei mai tineri.

În grupul de siguranță integrat în care dabrafenib a fost administrat în asociere cu trametinib (n = 1 076), 265 pacienți (25%) au avut vârste de  $\geq 65$  ani; 62 pacienți (6%) au avut vârste de  $\geq 75$  ani. Procentul de pacienți care au prezentat RA a fost similar celui al persoanelor cu vârste  $<65$  ani și celui al persoanelor cu vârste  $\geq 65$  ani în toate studiile clinice. La pacienții cu vârste  $\geq 65$  ani, prezentarea de reacții adverse grave și reacții adverse care au dus la întreruperea definitivă a administrării medicamentului, reducerea dozei și întreruperea administrării a fost mai probabilă decât la pacienții cu vârste  $<65$  ani.

### Dabrafenib administrat în asociere cu trametinib la pacienții cu metastaze cerebrale

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente de dabrafenib și trametinib au fost evaluate într-un studiu deschis, de fază II, cu mai multe cohorte la pacienți cu melanom cu mutație BRAF V600 care a metastazat la nivel cerebral. Profilul de siguranță observat la acești pacienți pare să corespundă profilul de siguranță integrat al acestei asocieri medicamentoase.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## 4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu dabrafenib. În caz de supradozaj, trebuie inițiată terapia de suport, cu o monitorizare adecvată, după cum este necesar.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, inhibitori de B-Raf serin-treonin kinază (BRAF), codul ATC: L01EC02

#### Mecanism de acțiune

Dabrafenib este un inhibitor al kinazelor RAF. Mutațiile oncogenice în gena BRAF determină proteine RAS/RAF/MEK/ERK activate constitutiv. Mutațiile în gena BRAF au fost identificate cu frecvență ridicată în tipurile specifice de cancer, inclusiv în 50% din cazurile de melanom. Mutația BRAF cel mai des întâlnită este V600E, care reprezintă aproximativ 90% din mutațiile BRAF observate în cazurile de melanom.

Datele preclinice generate în testele biochimice au demonstrat că dabrafenib inhibă kinazele BRAF care prezintă mutațiile activatoare ale codonului 600 (Tabelul 5).

**Tabelul 5 Activitatea dabrafenib de inhibiție a kinazei împotriva diferitelor kinaze RAF**

| Kinază     | Concentrația inhibitorie 50 (nM) |
|------------|----------------------------------|
| BRAF V600E | 0,65                             |
| BRAF V600K | 0,50                             |
| BRAF V600D | 1,8                              |
| BRAF WT    | 3,2                              |
| CRAF WT    | 5,0                              |

Studiile *in vitro* și pe cobai au demonstrat că dabrafenib inhibă biomarkerul farmacodinamic din aval (teste de fosforilare a ERK) și are un efect de antiproliferare celulară în linii celulare disponibile de melanom, care exprimă mutația BRAF V600.

La subiecții cu melanom ce prezintă mutația BRAF V600, administrarea de dabrafenib a avut ca efect inhibarea biomarkerului tumoral ERK fosforilat față de momentul inițial.

#### Administrarea concomitentă cu trametinib

Trametinib este un inhibitor alosteric, reversibil, cu grad ridicat de specificitate, al kinazei 1 reglate prin semnal extracelular activat de mitogeni (MEK1), al activării MEK 2 și al activității kinazice. Proteinele MEK sunt componente ale căii kinazei reglate prin semnal extracelular (ERK).

Astfel, trametinib și dabrafenib inhibă două kinaze pe această cale, MEK și RAF și, prin urmare, asocierea asigură inhibarea concomitentă a căii. Administrarea concomitentă de dabrafenib cu trametinib a evidențiat activitate antitumorală în liniile de celule ale melanomului cu mutații BRAF V600 *in vitro* și întârzie apariția rezistenței *in vivo* la xenogrefele din melanomul cu mutații BRAF V600.

#### Determinarea prezenței mutației BRAF

Înainte de tratamentul cu dabrafenib sau administrării concomitente cu trametinib, pacienților trebuie să li se confirme prin intermediul unui test validat prezența la nivelul tumorii a mutației BRAF V600. În studiile clinice de fază II și fază III, pacienții eligibili au fost identificați utilizând un test centralizat pentru mutația BRAF V600, realizat pe cele mai recente mostre tumorale disponibile. Tumora primară sau tumora dintr-o zonă metastatică a fost testată prin intermediul unui test cu scop pur investigațional (IUO). IUO este un test de reacție în lanț a polimerazei în timp real (PCR) efectuat pentru detectarea mutației BRAF în ADN izolat din țesut tumoral, fixat în formol și inclus în parafină (FFIP). Testul a fost special conceput pentru diferențierea mutațiilor V600E și V600K. În acest studiu au fost incluși exclusiv subiecții cu tumori care prezentau mutațiile BRAF V600E sau V600K.

Ulterior, toate mostrele provenite de la pacienți au fost testate din nou prin intermediul testului validat THxID BRAF de la bioMerieux (bMx), care are marcajul CE. Testul bMx THxID BRAF este un test de reacție în lanț a polimerazei în timp real (PCR) efectuat pentru detectarea mutației BRAF în ADN izolat din țesut tumoral, fixat în formol și inclus în parafină (FFIP). Testul a fost creat pentru a detecta mutațiile BRAF V600E și V600K cu mare sensibilitate (până la 5% din secvența V600E și V600K într-un fundal de secvență străină, din ADN provenit din FFIP). Studiile non-clinice și clinice cu analize retrospective bidirecționale Sanger de secvențiere au arătat că testul detectează, de asemenea, cu sensibilitate mai scăzută mutațiile mai puțin frecvente BRAF V600D și V600E/K601E. Dintre mostrele disponibile din studiile non-clinice și clinice (n=876), care au fost testate pozitiv pentru mutații cu ajutorul testului THxID BRAF și, ulterior, analizate prin secvențiere, specificitatea testului a fost de 94%.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Melanom inoperabil sau metastatic

###### • Dabrafenib administrat concomitent cu trametinib

###### Pacienți cărora nu li s-a administrat niciodată tratament

Eficacitatea și siguranța dozei recomandate de trametinib (2 mg o dată pe zi), administrat în asocieră cu dabrafenib (150 mg de două ori pe zi), pentru tratarea pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600, au fost studiate în două studii de fază III și un studiu de fază I/II, de susținere.

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

MEK115306 a fost un studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, care a comparat asocierea de dabrafenib și trametinib cu administrarea concomitentă de dabrafenib și placebo ca terapie de primă linie la pacienții cu melanom cutanat inoperabil (stadiul IIIC) sau metastatic (stadiul IV), cu mutație BRAF V600E/K. Obiectivul primar al studiului a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), cu un obiectiv secundar major de supraviețuire totală (ST). Participanții au fost clasificați după nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) (>limita normal superioară (LNS) comparativ cu ≤ULN) și mutația BRAF (V600E comparativ cu V600K).

A fost randomizat un total de 423 subiecți, în raport de 1:1, pentru tratament combinat (N=211) sau dabrafenib (N=212). Cei mai mulți dintre participanți au fost de rasă caucaziană (>99%) și de sex bărbătesc (53%), cu o vârstă mediană de 56 ani (28% au avut vârsta de ≥ 65 ani). Cei mai mulți dintre participanți au avut boala în stadiul IVM1c (67%). Cei mai mulți dintre participanți au avut LDH ≤ULN (65%), status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (72%) și boală viscerală (73%) la momentul inițial. Cei mai mulți dintre participanți au prezentat mutație BRAF V600E (85%). Participanții cu metastaze cerebrale nu au fost incluși în studiu.

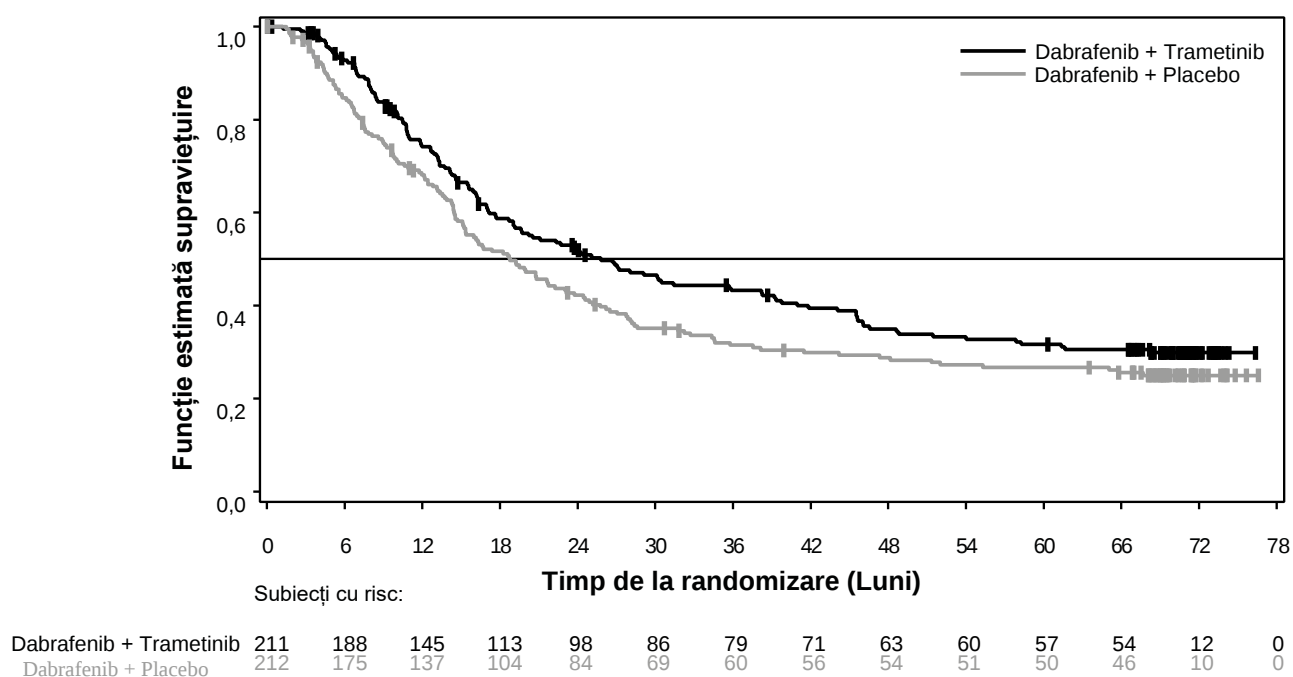
SG mediană și ratele de supraviețuire estimate la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani sunt prezentate în Tabelul 6. Într-o analiză a SG la 5 ani, SG mediană pentru brațul de tratament combinat a fost cu aproximativ 7 luni mai lungă decât pentru dabrafenib administrat în monoterapie (25,8 luni față de 18,7 luni), cu rate de supraviețuire la 5 ani de 32% pentru tratamentul combinat față de 27% pentru dabrafenib în monoterapie (Tabelul 6, Figura 1). Curba Kaplan-Meier privind SG pare să se stabilizeze de la 3 la 5 ani (vezi Figura 1). Rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost de 40% (ÎI 95%: 31,2, 48,4) în brațul de tratament combinat față de 33% (ÎI 95%: 25,0, 41,0) în brațul de tratament cu dabrafenib administrat în monoterapie la pacienții care au avut un nivel normal de lactat dehidrogenază la momentul inițial și 16% (ÎI 95%: 8,4, 26,0) în brațul de tratament combinat față de 14% (ÎI 95%: 6,8, 23,1) în brațul de tratament cu dabrafenib în monoterapie la pacienții care au avut un nivel crescut de lactat dehidrogenază la momentul inițial.

**Tabelul 6 Rezultate ale supraviețuirii generale în Studiul MEK115306 (COMBI-d)**

|                                                                | Analiză SG<br>(Centralizarea datelor: 12-Ian-2015) |                                    | Analiză SG la 5 ani<br>(Centralizarea datelor: 10-Dec-2018) |                                    |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                | Dabrafenib +<br>Trametinib<br>(n=211)              | Dabrafenib +<br>Placebo<br>(n=212) | Dabrafenib +<br>Trametinib<br>(n=211)                       | Dabrafenib +<br>Placebo<br>(n=212) |
| <b>Număr de pacienți</b>                                       |                                                    |                                    |                                                             |                                    |
| Decedați<br>(eveniment), n<br>(%)                              | 99 (47)                                            | 123 (58)                           | 135 (64)                                                    | 151 (71)                           |
| <b>Estimări ale SG (luni)</b>                                  |                                                    |                                    |                                                             |                                    |
| Mediană (ÎI 95%)                                               | 25,1<br>(19,2, NR)                                 | 18,7<br>(15,2, 23,7)               | 25,8<br>(19,2, 38,2)                                        | 18,7<br>(15,2, 23,1)               |
| Risc relativ<br>(ÎI 95%)                                       | 0,71<br>(0,55, 0,92)                               |                                    | 0,80<br>(0,63, 1,01)                                        |                                    |
| valoare p                                                      | 0,011                                              |                                    | NA                                                          |                                    |
| <b>Estimare<br/>supraviețuire<br/>generală, %<br/>(ÎI 95%)</b> | <b>Dabrafenib + Trametinib<br/>(n=211)</b>         |                                    | <b>Dabrafenib + Placebo<br/>(n=212)</b>                     |                                    |
| La 1 an                                                        | 74 (66,8, 79,0)                                    |                                    | 68 (60,8, 73,5)                                             |                                    |
| La 2 ani                                                       | 52 (44,7, 58,6)                                    |                                    | 42 (35,4, 48,9)                                             |                                    |
| La 3 ani                                                       | 43 (36,2, 50,1)                                    |                                    | 31 (25,1, 37,9)                                             |                                    |
| La 4 ani                                                       | 35 (28,2, 41,8)                                    |                                    | 29 (22,7, 35,2)                                             |                                    |
| La 5 ani                                                       | 32 (25,1, 38,3)                                    |                                    | 27 (20,7, 33,0)                                             |                                    |

NR = Nu a fost atins, NA = Nu este cazul

**Figura 1** Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală pentru Studiul MEK115306 (populație ITT)



Îmbunătățiri statistice semnificative pentru obiectivul primar SFPB au fost susținute pe o perioadă de 5 în brațul în care s-a administrat tratament combinat comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat dabrafenib în monoterapie. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri și pentru obiectivul secundar al ratei totale de răspuns (RTR) și o durată mai lungă a răspunsului (DR) în brațul în care s-a administrat tratament combinat comparativ cu brațul în care s-a administrat tratament cu dabrafenib în monoterapie (Tabelul 7).

**Tabelul 7 Rezultate privind eficacitatea pentru studiul MEK115306 (COMBI-d)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Analiză primară<br/>(Centralizarea datelor: 26-Aug-2013)</b> |                                                 | <b>Analiză actualizată<br/>(Centralizarea datelor: 12-Ian-2015)</b> |                                                 | <b>Analiză la 5 ani<br/>(Centralizarea datelor: 10-Dec-2018)</b> |                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Criteriu final</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Dabrafenib<br/>+<br/>Trametinib<br/>(n=211)</b>              | <b>Dabrafenib<br/>+<br/>Placebo<br/>(n=212)</b> | <b>Dabrafenib<br/>+<br/>Trametinib<br/>(n=211)</b>                  | <b>Dabrafenib<br/>+<br/>Placebo<br/>(n=212)</b> | <b>Dabrafenib<br/>+<br/>Trametinib<br/>(n=211)</b>               | <b>Dabrafenib<br/>+<br/>Placebo<br/>(n=212)</b> |
| <b>SFPB<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |                                                 |                                                                     |                                                 |                                                                  |                                                 |
| Progresia bolii sau deces, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 102 (48)                                                        | 109 (51)                                        | 139 (66)                                                            | 162 (76)                                        | 160 (76)                                                         | 166 (78)                                        |
| SFPB (luni) (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 9,3<br>(7,7, 11,1)                                              | 8,8<br>(5,9, 10,9)                              | 11,0<br>(8,0, 13,9)                                                 | 8,8<br>(5,9, 9,3)                               | 10,2<br>(8,1, 12,8)                                              | 8,8<br>(5,9, 9,3)                               |
| Risc relativ (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0,75<br>(0,57, 0,99)                                            |                                                 | 0,67<br>(0,53, 0,84)                                                |                                                 | 0,73<br>(0,59, 0,91)                                             |                                                 |
| valoare P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,035                                                           |                                                 | <0,001 <sup>f</sup>                                                 |                                                 | NA                                                               |                                                 |
| <b>RTR<sup>b</sup></b><br>% (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 67<br>(59,9, 73,0)                                              | 51<br>(44,5, 58,4)                              | 69<br>(61,8, 74,8)                                                  | 53<br>(46,3, 60,2)                              | 69<br>(62,5, 75,4)                                               | 54<br>(46,8, 60,6)                              |
| Diferență RTR (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 15 <sup>e</sup><br>(5,9, 24,5)                                  |                                                 | 15 <sup>e</sup><br>(6,0, 24,5)                                      |                                                 | NA                                                               |                                                 |
| valoare P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 0,0015                                                          |                                                 | 0,0014 <sup>f</sup>                                                 |                                                 | NA                                                               |                                                 |
| <b>DR<sup>c</sup> (luni)</b><br>Mediană<br>(Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 9,2 <sup>d</sup><br>(7,4, NR)                                   | 10,2 <sup>d</sup><br>(7,5, NR)                  | 12,9<br>(9,4, 19,5)                                                 | 10,6<br>(9,1, 13,8)                             | 12,9<br>(9,3, 18,4)                                              | 10,2<br>(8,3, 13,8)                             |
| <sup>a</sup> Supraviețuire fără progresia bolii (evaluat de investigator)<br><sup>b</sup> Rată totală de răspuns=Răspuns complet + Răspuns parțial<br><sup>c</sup> Durată a răspunsului<br><sup>d</sup> La data raportării, cele mai multe dintre răspunsurile evaluate de investigatori erau încă în curs (≥59%)<br><sup>e</sup> Diferența RTR calculată pe baza rezultatului RTR nerontunjit<br><sup>f</sup> Analiza actualizată nu a fost planificată în prealabil și valoarea p nu a fost ajustată pentru teste multiple<br>NR=Nu a fost atins<br>NA=Nu este cazul |                                                                 |                                                 |                                                                     |                                                 |                                                                  |                                                 |

**MEK116513 (COMBI-v):**

Studiul MEK116513 a fost un studiu de fază III, randomizat, deschis, cu două brațe de tratament, care a comparat administrarea concomitentă de dabrafenib și trametinib cu vemurafenib în monoterapie în melanomul inoperabil sau metastatic, cu mutație BRAF V600. Obiectivul primar al studiului a fost ST, cu un obiectiv secundar major de supraviețuire fără progresia bolii (SFPB). Participanții au fost clasificați după nivelul lactat dehidrogenazei (LDH) (>limita normal superioară (LNS) comparativ cu ≤ULN) și mutația BRAF (V600E comparativ cu V600K).

A fost randomizat un total de 704 subiecți, în raport de 1:1, pentru a li se administra terapia combinată sau vemurafenib. Cei mai mulți dintre participanți au fost de rasă caucaziană (>96%) și de sex bărbătesc (55%), cu o vârstă mediană de 55 ani (24% au avut vârsta de ≥ 65 ani). Cei mai mulți dintre participanți au avut boala în stadiul IV M1c (61% per total). Cei mai mulți dintre participanți au avut LDH ≤ULN (67%), status ECOG de 0 (70%) și boală viscerală (78%) la momentul inițial. Per total, 54% dintre participanți au avut <3 localizări ale bolii la momentul inițial. Cei mai mulți dintre participanți au avut melanom cu mutație BRAF V600E (89%). Participanții cu metastaze cerebrale nu au fost incluși în studiu.

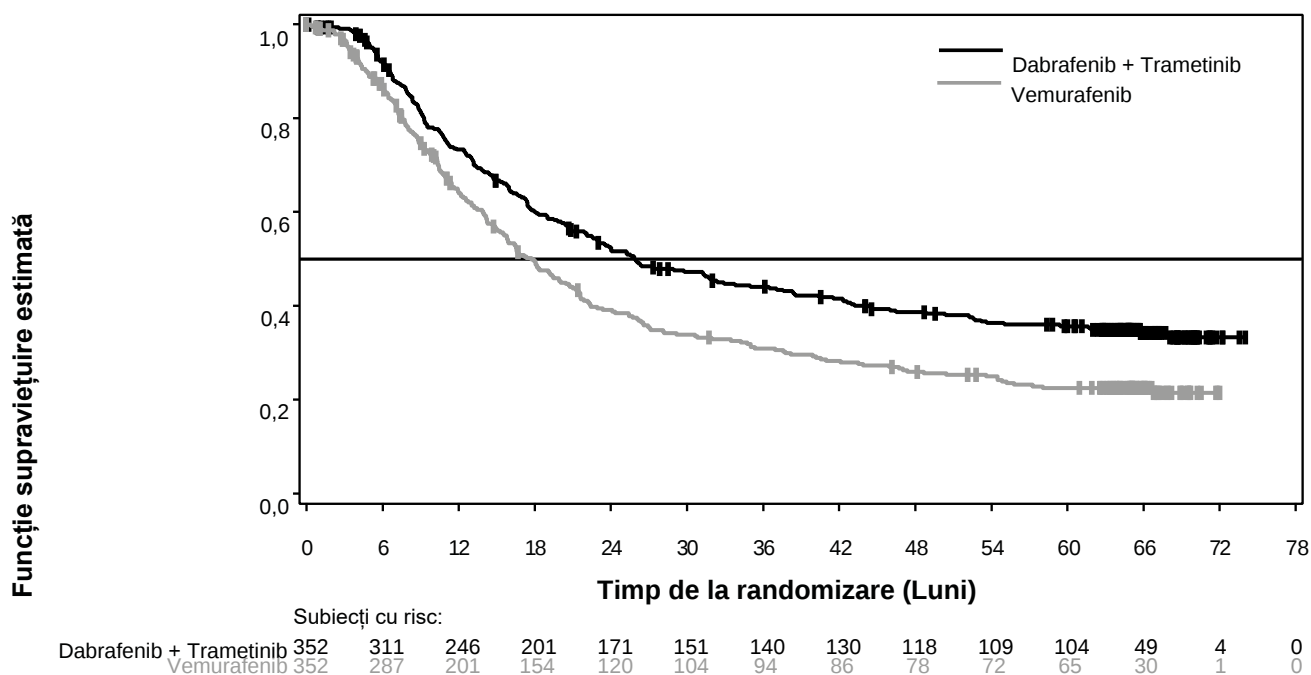
SG mediană și ratele de supraviețuire estimate la 1 an, 2 ani, 3 ani, 4 ani și 5 ani sunt prezentate în Tabelul 8. Într-o analiză a SG la 5 ani, SG mediană pentru brațul de tratament combinat a fost cu aproximativ 8 luni mai lungă decât SG mediană pentru vemurafenib administrat în monoterapie (26,0 luni față de 17,8 luni), cu rate de supraviețuire la 5 ani de 36% pentru tratamentul combinat față de 23% pentru vemurafenib în monoterapie (Tabelul 8, Figura 2). Curba Kaplan-Meier privind SG pare să se stabilizeze de la 3 la 5 ani (vezi Figura 2). Rata generală de supraviețuire la 5 ani a fost de 46% (ÎI 95%: 38,8, 52,0) în brațul de tratament combinat față de 28% (ÎI 95%: 22,5, 34,6) în brațul de tratament cu vemurafenib administrat în monoterapie la pacienții care au avut un nivel normal de lactat dehidrogenază la momentul inițial și 16% (ÎI 95%: 9,3, 23,3) în brațul de tratament combinat față de 10% (ÎI 95%: 5,1, 17,4) în brațul de tratament cu vemurafenib în monoterapie la pacienții care au avut un nivel crescut de lactat dehidrogenază la momentul inițial.

**Tabelul 8 Rezultate ale supraviețuirii generale în Studiul MEK116513 (COMBI-v)**

|                                                                | <b>Analiză SG<br/>(Centralizarea datelor: 13-Mar-2015)</b> |                                | <b>Analiză SG la 5 ani<br/>(Centralizarea datelor: 08-Oct-2018)</b> |                                |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                | <b>Dabrafenib +<br/>Trametinib<br/>(n=352)</b>             | <b>Vemurafenib<br/>(n=352)</b> | <b>Dabrafenib +<br/>Trametinib<br/>(n=352)</b>                      | <b>Vemurafenib<br/>(n=352)</b> |
| <b>Număr de pacienți</b>                                       |                                                            |                                |                                                                     |                                |
| Decedați<br>(eveniment), n<br>(%)                              | 155 (44)                                                   | 194 (55)                       | 216 (61)                                                            | 246 (70)                       |
| <b>Estimări ale SG (luni)</b>                                  |                                                            |                                |                                                                     |                                |
| Mediană (ÎI 95%)                                               | 25,6<br>(22,6, NR)                                         | 18,0<br>(15,6, 20,7)           | 26,0<br>(22,1, 33,8)                                                | 17,8<br>(15,6, 20,7)           |
| Risc relativ<br>ajustat (ÎI 95%)                               | 0,66<br>(0,53, 0,81)                                       |                                | 0,70<br>(0,58, 0,84)                                                |                                |
| valoare p                                                      | <0,001                                                     |                                | NA                                                                  |                                |
| <b>Estimare<br/>supraviețuire<br/>generală, %<br/>(ÎI 95%)</b> | <b>Dabrafenib + Trametinib<br/>(n=352)</b>                 |                                | <b>Vemurafenib<br/>(n=352)</b>                                      |                                |
| La 1 an                                                        | 72 (67, 77)                                                |                                | 65 (59, 70)                                                         |                                |
| La 2 ani                                                       | 53 (47,1, 57,8)                                            |                                | 39 (33,8, 44,5)                                                     |                                |
| La 3 ani                                                       | 44 (38,8, 49,4)                                            |                                | 31 (25,9, 36,2)                                                     |                                |
| La 4 ani                                                       | 39 (33,4, 44,0)                                            |                                | 26 (21,3, 31,0)                                                     |                                |
| La 5 ani                                                       | 36 (30,5, 40,9)                                            |                                | 23 (18,1, 27,4)                                                     |                                |

NR = Nu a fost atins, NA = Nu este cazul

**Figura 2 Curbele Kaplan-Meier privind supraviețuirea generală pentru Studiul MEK116513**



Îmbunătățiri statistic semnificative pentru obiectivul secundar SFPB au fost susținute pe o perioadă de 5 ani în brațul în care s-a administrat tratament combinat comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat vemurafenib în monoterapie. De asemenea, au fost observate îmbunătățiri pentru RTR și o DR mai lungă în brațul cu tratament combinat comparativ cu brațul în care s-a administrat tratament cu vemurafenib în monoterapie (Tabelul 9).

**Tabelul 9 Rezultate privind eficacitatea pentru studiul MEK116513 (COMBI-v)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Analiză primară<br/>(Centralizarea datelor: 17-Apr-2014)</b> |                             | <b>5-year analysis (Centralizarea datelor: 08-Oct-2018)</b> |                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Criteriu final</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Dabrafenib + Trametinib (n=352)</b>                          | <b>Vemurafenib (n=352)</b>  | <b>Dabrafenib + Trametinib (n=352)</b>                      | <b>Vemurafenib (n=352)</b> |
| <b>SFPB<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                 |                             |                                                             |                            |
| Progresia bolii sau deces, n (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 166 (47)                                                        | 217 (62)                    | 257 (73)                                                    | 259 (74)                   |
| SFPB mediană (luni) (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11,4 (9,9, 14,9)                                                | 7,3 (5,8, 7,8)              | 12,1 (9,7, 14,7)                                            | 7,3 (6,0, 8,1)             |
| Risc relativ (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 0,56 (0,46, 0,69)                                               |                             | 0,62 (0,52, 0,74)                                           |                            |
| valoare P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <0,001                                                          |                             | NA                                                          |                            |
| <b>RTR<sup>b</sup></b><br>% (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 64 (59,1, 69,4)                                                 | 51 (46,1, 56,8)             | 67 (62,2, 72,2)                                             | 53 (47,2, 57,9)            |
| Diferență RTR (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 13 <sup>c</sup> (5,7, 20,2)                                     |                             | NA                                                          |                            |
| valoare P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 0,0005                                                          |                             | NA                                                          |                            |
| <b>DR (luni)</b><br>Mediană (Î 95%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 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)             |
| <sup>a</sup> Supraviețuire fără progresia bolii (evaluat de investigator)<br><sup>b</sup> Rată totală de răspuns=Răspuns complet + Răspuns parțial<br><sup>c</sup> Durată a răspunsului<br><sup>d</sup> La data raportării, cele mai multe (59% din brațul de tratament dabrafenib+trametinib și 42% din brațul de tratament vemurafenib) dintre răspunsurile evaluate de investigatori erau încă în curs<br>NR = Nu a fost atins<br>NA = Nu este cazul |                                                                 |                             |                                                             |                            |

*Terapie anterioară cu inhibitori BRAF*

Există date limitate la pacienții cărora li s-a administrat concomitent dabrafenib cu trametinib, la care boala a progresat la administrarea anterioară a unui inhibitor BRAF.

Partea B a studiului BRF113220 a inclus o cohortă de 26 pacienți la care boala a progresat la administrarea unui inhibitor BRAF inhibitor. Asocierea de trametinib 2 mg o dată pe zi și dabrafenib 150 mg de două ori pe zi a demonstrat activitate clinică limitată la pacienții la care boala a progresat la administrarea unui inhibitor BRAF. Rata de răspuns confirmată de evaluarea investigatorului a fost de 15% (Î 95%: 4,4, 34,9) și STPB mediană a fost de 3,6 luni (Î 95%: 1,9, 5,2). Au fost observate rezultate similare la cei 45 pacienți care au trecut de la dabrafenib administrat în monoterapie la administrare concomitentă de trametinib 2 mg o dată pe zi și dabrafenib 150 mg de două ori pe zi din Partea C a acestui studiu. La acești pacienți, a fost observată o rată confirmată de răspuns de 13% (Î 95%: 5,0, 27,0) cu o STPB mediană de 3,6 luni (Î 95%: 2, 4).

### *Pacienți cu metastaze cerebrale*

Siguranța și eficacitatea administrării dabrafenib în asociere cu trametinib la pacienți cu melanom cu mutație BRAF, care a metastazat la nivel cerebral, au fost studiate într-un studiu deschis, nerandomizat, multicentric, de fază II (studiul COMBI-MB). Un total de 125 pacienți au fost înrolați în patru cohorte:

- Cohorta A: pacienți cu melanom cu mutație BRAFV600E, cu metastaze cerebrale asimptomatice, la care nu s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0 sau 1.
- Cohorta B: pacienți cu melanom cu mutație BRAFV600E, cu metastaze cerebrale asimptomatice, la care s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0 sau 1.
- Cohorta C: pacienți cu melanom cu mutație BRAFV600D/K/R, cu metastaze cerebrale asimptomatice, la care s-a administrat sau nu s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0 sau 1.
- Cohorta D: pacienți cu melanom cu mutație BRAFV600D/E/K/R, cu metastaze cerebrale simptomatice, la care s-a administrat sau nu s-a administrat terapie locală anterioară, direcționată la nivel cerebral, și cu status ECOG de performanță de 0, 1 sau 2.

Obiectivul primar al studiului a fost răspunsul intracranian în Cohorta A, definit ca fiind procentajul de pacienți cu răspuns intracranian confirmat, evaluat de investigator utilizând Criteriile modificate privind evaluarea răspunsului la tumorile solide/modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versiunea 1.1. Răspunsul intracranian, evaluat de investigator, în Cohortele B, C și D au fost obiective secundare ale studiului. Dată fiind dimensiunea mică a mostrei, reflectată de ÎÎ mari de 95%, rezultatele din Cohortele B, C și D trebuie interpretate cu precauție. Rezultatele privind eficacitatea sunt sintetizate în Tabelul 10.

**Tabelul 10 Date privind eficacitatea după evaluarea investigatorului din studiul COMBI-MB**

|                                                                   | <b>Toate categoriile tratate de pacienți</b> |                           |                           |                           |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Criterii finale/<br/>evaluare</b>                              | <b>Cohorta A<br/>N=76</b>                    | <b>Cohorta B<br/>N=16</b> | <b>Cohorta C<br/>N=16</b> | <b>Cohorta D<br/>N=17</b> |
| <b>Rata de răspuns intracranian, % (ÎÎ 95%)</b>                   |                                              |                           |                           |                           |
|                                                                   | 59%<br>(47,3, 70,4)                          | 56%<br>(29,9, 80,2)       | 44%<br>(19,8, 70,1)       | 59%<br>(32,9, 81,6)       |
| <b>Durata răspunsului intracranian, mediană, luni (ÎÎ 95%)</b>    |                                              |                           |                           |                           |
|                                                                   | 6,5<br>(4,9, 8,6)                            | 7,3<br>(3,6, 12,6)        | 8,3<br>(1,3, 15,0)        | 4,5<br>(2,8, 5,9)         |
| <b>Rata generală de răspuns, % (ÎÎ 95%)</b>                       |                                              |                           |                           |                           |
|                                                                   | 59%<br>(47,3, 70,4)                          | 56%<br>(29,9, 80,2)       | 44%<br>(19,8, 70,1)       | 65%<br>(38,3, 85,8)       |
| <b>Supraviețuire fără progresia bolii, mediană, luni (ÎÎ 95%)</b> |                                              |                           |                           |                           |
|                                                                   | 5,7<br>(5,3, 7,3)                            | 7,2<br>(4,7, 14,6)        | 3,7<br>(1,7, 6,5)         | 5,5<br>(3,7, 11,6)        |
| <b>Supraviețuire generală, mediană, luni (ÎÎ 95%)</b>             |                                              |                           |                           |                           |
|                                                                   | 10,8<br>(8,7, 17,9)                          | 24,3<br>(7,9, NR)         | 10,1<br>(4,6, 17,6)       | 11,5<br>(6,8, 22,4)       |
| ÎÎ = Interval de încredere, NR = Nu a fost atins                  |                                              |                           |                           |                           |

- **Dabrafenib administrat în monoterapie**

Eficacitatea dabrafenib în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, care prezintă mutații BRAF V600 a fost evaluată în 3 studii clinice (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] și BRF113710 [BREAK-2]), în care au fost incluși pacienți cu mutații BRAF V600E și/sau V600K.

În cadrul acestor studii clinice au fost incluși în total 402 subiecți cu mutația BRAF V600E și 49 subiecți cu mutația BRAF V600K. Pacienții cu melanom condus de mutații BRAF altele decât V600E au fost excluși în faza de confirmare iar în ceea ce privește pacienții cu mutația V600K, în studiile clinice cu un singur braț activitatea apare mai mică decât în tumorile provocate de V600E.

Nu sunt disponibile date referitoare la pacienții cu melanom care prezintă alte mutații BRAF V600 decât V600E și V600K. Nu a fost investigată eficacitatea dabrafenib la pacienții tratați anterior cu un inhibitor al protein-kinazelor.

*Rezultatele studiului de fază III [BREAK-3] la pacienții netratați anterior*

Eficacitatea și siguranța dabrafenib au fost evaluate într-un studiu de fază III randomizat, deschis [BREAK 3] care a comparat efectele dabrafenib cu cele ale dacarbazinei (DTIC) la pacienții cu melanom avansat (inoperabil, faza III) sau metastatic (faza IV) care prezintă mutații BRAF V600, netratați anterior. Pacienții cu melanom care prezentau mutații BRAF, altele decât V600E au fost excluși.

Obiectivul primar al acestui studiu a fost evaluarea eficacității dabrafenib în comparație cu cea a DTIC în ceea ce privește SFP evaluat de investigatori. Pacienților din brațul DTIC li s-a permis să treacă la brațul dabrafenib după confirmarea radiografică independentă a progresiei inițiale. Caracteristicile din faza inițială a studiului au fost echilibrate între grupurile de tratament. 60% dintre pacienți au fost bărbați și 99,6% caucazieni; vârsta medie a fost de 52 de ani (21% dintre pacienți au avut vârsta  $\geq 65$  ani), 98,4% au avut statusul de performanță ECOG 0 sau 1 și 97% dintre pacienți au avut boală în stadiul de metastază.

În analiza predefinită, având ca dată de întrerupere 19 decembrie 2011, au fost observate îmbunătățiri semnificative în ceea ce privește obiectivul primar SFP (HR=0,30; 95% ÎI 0,18, 0,51;  $p < 0,0001$ ). Valorile de eficacitate rezultate din analiza primară și o analiză post-hoc cu o perioadă suplimentară de urmărire de 6 luni sunt indicate în Tabelul 11. Datele de ST rezultate dintr-o analiză post-hoc suplimentară având ca dată de întrerupere 18 decembrie 2012 sunt menționate în Figura 3.

**Tabelul 11 Eficacitate la pacienții netratați anterior (studiu BREAK-3, 25 iunie 2012)**

|                                                                                        | Date la 19 decembrie 2011                            |                      | Date la 25 iunie 2012                                |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                        | Dabrafenib<br>N=187                                  | DTIC<br>N=63         | Dabrafenib<br>N=187                                  | DTIC<br>N=63           |
| Supraviețuire fără progresia bolii                                                     |                                                      |                      |                                                      |                        |
| Valoare medie, luni (95% ÎÎ)<br>RR (95% ÎÎ)                                            | 5,1 (4,9, 6,9)<br><br>0,30 (0,18, 0,51)<br>P <0,0001 | 2,7 (1,5, 3,2)       | 6,9 (5,2, 9,0)<br><br>0,37 (0,24, 0,58)<br>P <0,0001 | 2,7 (1,5, 3,2)         |
| Răspuns global <sup>a</sup>                                                            |                                                      |                      |                                                      |                        |
| % (95% ÎÎ)                                                                             | 53 (45,5, 60,3)                                      | 19 (10,2, 30,9)      | 59 (51,4, 66,0)                                      | 24 (14, 36,2)          |
| Timp de răspuns                                                                        |                                                      |                      |                                                      |                        |
| Valoare medie, luni (95% ÎÎ)                                                           | N=99<br>5,6 (4,8, NA)                                | N=12<br>NA (5,0, NA) | N=110<br>8,0 (6,6, 11,5)                             | N=15<br>7,6 (5,0, 9,7) |
| Abrevieri: ÎÎ: interval de încredere; DTIC: dacarbazină; RR: rata de risc; NA: neatins |                                                      |                      |                                                      |                        |
| <sup>a</sup> Definit ca răspuns complet + răspuns parțial confirmat.                   |                                                      |                      |                                                      |                        |

La data de întrerupere, 25 iunie 2012, 35 de subiecți (55,6%) din cei 63 randomizați pentru a li se administra DTIC trecuseră la brațul dabrafenib, iar în cazul a 63% din subiecții randomizați pentru a primi dabrafenib și a 79% dintre cei randomizați pentru a li se administra DTIC boala a progresat sau pacienții au decedat. Timpul mediu de supraviețuire fără progresia bolii după trecerea la celălalt braț a fost de 4,4 luni.

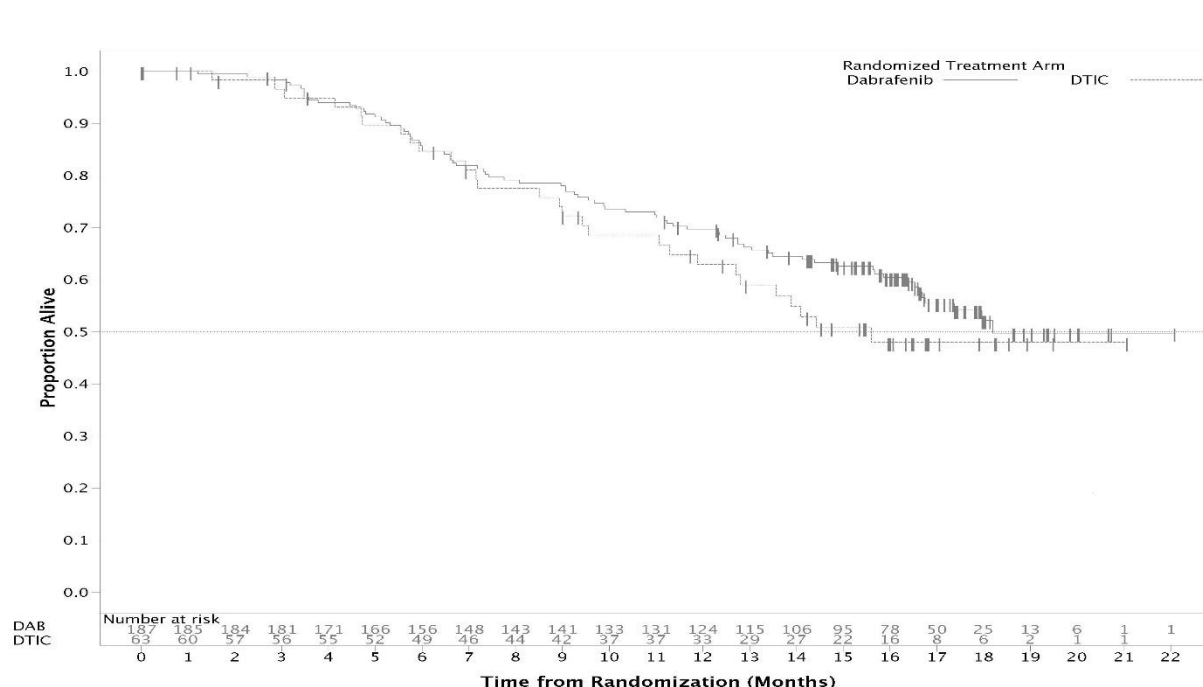
**Tabelul 12 Datele de supraviețuire rezultate din analiza primară și analizele post-hoc**

| Data de întrerupere | Tratament  | Număr de decese (%) | Rata de risc (95% ÎI)            |
|---------------------|------------|---------------------|----------------------------------|
| 19 decembrie 2011   | DTIC       | 9 (14%)             | 0,61 (0,25, 1,48) <sup>(a)</sup> |
|                     | dabrafenib | 21 (11%)            |                                  |
| 25 iunie 2012       | DTIC       | 21 (33%)            | 0,75 (0,44, 1,29) <sup>(a)</sup> |
|                     | dabrafenib | 55 (29%)            |                                  |
| 18 decembrie 2012   | DTIC       | 28 (44%)            | 0,76 (0,48, 1,21) <sup>(a)</sup> |
|                     | dabrafenib | 78 (42%)            |                                  |

<sup>(a)</sup> Rezultate necenzurate la momentul trecerii în celălalt braț

Datele ST rezultate dintr-o analiză post-hoc suplimentară având ca dată de întrerupere 18 decembrie 2012 au demonstrat o rată de supraviețuire globală (OS) la 12 luni de 63% pentru tratamentul cu DTIC și respectiv de 70% pentru tratamentul cu dabrafenib.

**Figura 3 Curbele Kaplan-Meier ale supraviețuirii globale (BREAK-3) (18 decembrie 2012)**



*Pacienți cu metastaze cerebrale (rezultate ale studiului de fază II (BREAK-MB))*

BREAK-MB a fost un studiu multicentric, deschis, cu două cohorte, de fază II, conceput pentru a evalua răspunsul intracranian indus de dabrafenib la subiecții confirmați histologic cu melanom (Faza IV) pozitiv la mutația BRAF (V600E sau V600K) cu metastaze cerebrale. Subiecții au fost incluși în Cohorta A (pacienți care nu au primit anterior tratament local pentru metastaze cerebrale) sau în Cohorta B (pacienți care au primit anterior tratament local pentru metastaze cerebrale). Obiectivul primar al studiului a fost rata de răspuns intracranian global (RRIB) la pacienții cu mutația V600E, evaluată de investigatori. Rata de răspuns intracranian global confirmat și alte rezultate privind eficacitatea per evaluare sunt prezentate în Tabelul 13.

**Tabelul 13 Eficacitatea la pacienții cu metastaze cerebrale (studiu BREAK-MB)**

|                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Toată populația de pacienți tratați</b> |                                           |                           |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                 | <b>BRAF V600E (Primar)</b>                 |                                           | <b>BRAF V600K</b>         |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Cohorta A<br/>N=74</b>                  | <b>Cohorta B<br/>N=65</b>                 | <b>Cohorta A<br/>N=15</b> | <b>Cohorta B<br/>N=18</b> |
| <b>Rata de răspuns intracranian global, % (95% ÎI)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                              |                                            |                                           |                           |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                 | 39% (28,0, 51,2)<br>P <0,001 <sup>b</sup>  | 31% (19,9, 43,4)<br>P <0,001 <sup>b</sup> | 7% (0,2, 31,9)            | 22% (6,4, 47,6)           |
| <b>Durata răspunsului intracranian, medie, luni (95% ÎI)</b>                                                                                                                                                                    |                                            |                                           |                           |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                 | N=29<br>4,6 (2,8, NR)                      | N=20<br>6,5 (4,6, 6,5)                    | N=1<br>2,9 (NR, NR)       | N=4<br>3,8 (NR, NR)       |
| <b>Răspuns global, % (95% ÎI)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                   |                                            |                                           |                           |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                 | 38% (26,8, 49,9)                           | 31% (19,9, 43,4)                          | 0 (0, 21,8)               | 28% (9,7, 53,5)           |
| <b>Durata răspunsului, medie, luni (95% ÎI)</b>                                                                                                                                                                                 |                                            |                                           |                           |                           |
|                                                                                                                                                                                                                                 | N=28<br>5,1 (3,7, NR)                      | N=20<br>4,6 (4,6, 6,5)                    | NA                        | N=5<br>3,1 (2,8, NR)      |
| <b>Supraviețuire fără progresia bolii, medie, luni (95% ÎI)</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>Supraviețuire globală, medie, luni (95% ÎI)</b>                                                                                                                                                                              |                                            |                                           |                           |                           |
| Medie, luni                                                                                                                                                                                                                     | 7,6 (5,9, NR)                              | 7,2 (5,9, NR)                             | 3,7 (1,6, 5,2)            | 5,0 (3,5, NR)             |
| Abrevieri: ÎI: interval de încredere; NR: neatins; NA: nu se aplică                                                                                                                                                             |                                            |                                           |                           |                           |
| <sup>a</sup> Răspuns confirmat.                                                                                                                                                                                                 |                                            |                                           |                           |                           |
| <sup>b</sup> Acest studiu a fost creat pentru a susține sau a respinge ipoteza nulă a RRIB ≤10% (pe baza istoricului de rezultate) în favoarea ipotezei alternative a RRIB ≥ 30% la subiecții care prezintă mutații BRAF V600E. |                                            |                                           |                           |                           |

*Pacienți netratați anterior sau pentru care cel puțin un tratament sistemic anterior nu a avut rezultate (rezultatele studiului de fază II [BREAK-2])*

BRF113710 (BREAK-2) a fost un studiu multicentric, cu un singur braț, în care au fost înscrși 92 de subiecți cu melanom metastatic (Faza IV) care au prezentat mutații BRAF V600E sau V600K.

Rata de răspuns confirmat în urma evaluării investigatorilor la pacienții cu melanom metastatic cu mutație BRAF V600E (n=76) a fost de 59% (95% ÎI: 48,2, 70,3), iar durata medie a DR a fost de 5,2 luni (95% ÎI: 3,9, nu poate fi calculat) pe baza unui timp mediu de urmărire de 6,5 luni. La pacienții cu melanom metastatic cu mutație BRAF V600K (n=16), rata de răspuns a fost de 13% (95% ÎI: 0,0, 28,7) cu o durată medie a DR de 5,3 luni (95% ÎI: 3,7, 6,8). Deși limitată de numărul mic de pacienți, supraviețuirea globală (SG) medie a corespuns datelor înregistrate la pacienții cu tumori ce prezentau mutația BRAF V600E.

### Tratamentul adjuvant al melanomului de stadiul III

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

Eficacitatea și siguranța dabrafenib în asociere cu trametinib au fost studiate într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de fază III, la pacienții cu melanom în stadiul III (IIIA [metastaze la nivelul ganglionilor limfatici >1 mm], IIIB sau IIIC), cu mutație BRAF V600 E/K, după rezecție completă.

Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori zilnic și trametinib 2 mg o dată zilnic), fie dublu placebo, pe o perioadă de 12 luni. Înrolarea a necesitat rezecția completă a melanomului, cu limfadenectomie completă, efectuată cu maximum 12 săptămâni anterior randomizării. Nu a fost permis niciun tratament antineoplazic sistemic anterior, inclusiv radioterapie. Au fost eligibili pacienții cu antecedente de neoplazie anterioară, dacă au fost lipsiți de boală timp de minimum 5 ani. Nu au fost eligibili pacienții care au prezentat neoplazii, cu mutații confirmate de activare RAS. Pacienții au fost grupați după status-ul mutației BRAF (V600E față de V600K) și stadiul bolii înainte de intervenția chirurgicală, utilizând Sistemul Comitului Comun American pentru Cancer (AJCC) de stadializare a melanomului, ediția 7 (după sub-stadiul III, indicând niveluri diferite de implicare a ganglionilor limfatici, dimensiune a tumorii primare și ulceratie). Obiectivul primar a fost supraviețuirea fără recidivă, evaluată de investigator (SFR), definită ca timpul de la randomizare până la recidiva bolii sau deces din orice cauză. Evaluarea radiologică a tumorii a fost efectuată la interval de 3 luni în primii doi ani și la interval de 6 luni după aceea, până când a fost observată prima recidivă. Obiectivele primare includ supraviețuirea totală (ST; obiectiv secundar major), absența recidivei (AR) și supraviețuirea fără metastaze la distanță (SFMD).

Un total de 870 pacienți au fost randomizați în brațele de tratament pentru a li se administra terapia combinată (n=438) și placebo (n=432). Cei mai mulți pacienți au fost de rasă caucaziană (99%) și de sex masculin (55%), cu o vârstă mediană de 51 ani (18% au avut vârsta ≥65 ani). Studiul a inclus pacienți în stadiul III cu toate sub-stadiile, anterior rezecției; 18% dintre acești pacienți au prezentat implicarea ganglionilor limfatici, identificabilă numai la microscop, și nu au prezentat ulceratia la nivelul tumorii primare. Cei mai mulți pacienți au prezentat mutație BRAF V600E (91%).

Durata mediană a urmăririi la data analizei primare a fost de 2,83 ani în brațul în care s-a administrat asocierea dabrafenib și trametinib și 2,75 ani în brațul în care s-a administrat placebo.

Rezultatele pentru analiza primară a SFR sunt prezentate în Tabelul 14. Studiul a evidențiat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic pentru rezultatul primar al SFR evaluat de investigator între brațele de tratament, cu SFR mediană de 16,6 luni pentru brațul în care s-a administrat placebo și care nu a fost atinsă încă în brațul în care s-a administrat terapia asociată (RR: 0,47; ÎI 95%: (0,39, 0,58);  $p=1,53 \times 10^{-14}$ ). Beneficiul observat privind SFR a fost demonstrat constant în aceste subgrupe de pacienți, incluzând vârsta, sexul și rasa. De asemenea, rezultatele au fost constante pentru toți factorii de stratificare pentru stadiul bolii și tipul de mutație BRAF V600.

**Tabelul 14 Rezultate SFR evaluate de investigator pentru Studiul BRF115532 (analiză primară COMBI-AD)**

| <b>Parametru SFR</b>              | <b>Dabrafenib + Trametinib<br/>N=438</b> | <b>Placebo<br/>N=432</b> |
|-----------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| Număr de evenimente, n (%)        | 166 (38%)                                | 248 (57%)                |
| Recidivă                          | 163 (37%)                                | 247 (57%)                |
| Recidivă cu metastaze la distanță | 103 (24%)                                | 133 (31%)                |
| Deces                             | 3 (<1%)                                  | 1 (<1%)                  |
| Mediană (luni)                    | NE                                       | 16,6                     |
| (ÎÎ 95%)                          | (44,5, NE)                               | (12,7, 22,1)             |
| Risc relativ <sup>[1]</sup>       | 0,47                                     |                          |
| (ÎÎ 95%)                          | (0,39, 0,58)                             |                          |
| Valoare p <sup>[2]</sup>          | 1,53×10 <sup>-14</sup>                   |                          |
| Frecvența la 1 an (ÎÎ 95%)        | 0,88 (0,85, 0,91)                        | 0,56 (0,51, 0,61)        |
| Frecvența la 2 ani (ÎÎ 95%)       | 0,67 (0,63, 0,72)                        | 0,44 (0,40, 0,49)        |
| Frecvența la 3 ani (ÎÎ 95%)       | 0,58 (0,54, 0,64)                        | 0,39 (0,35, 0,44)        |

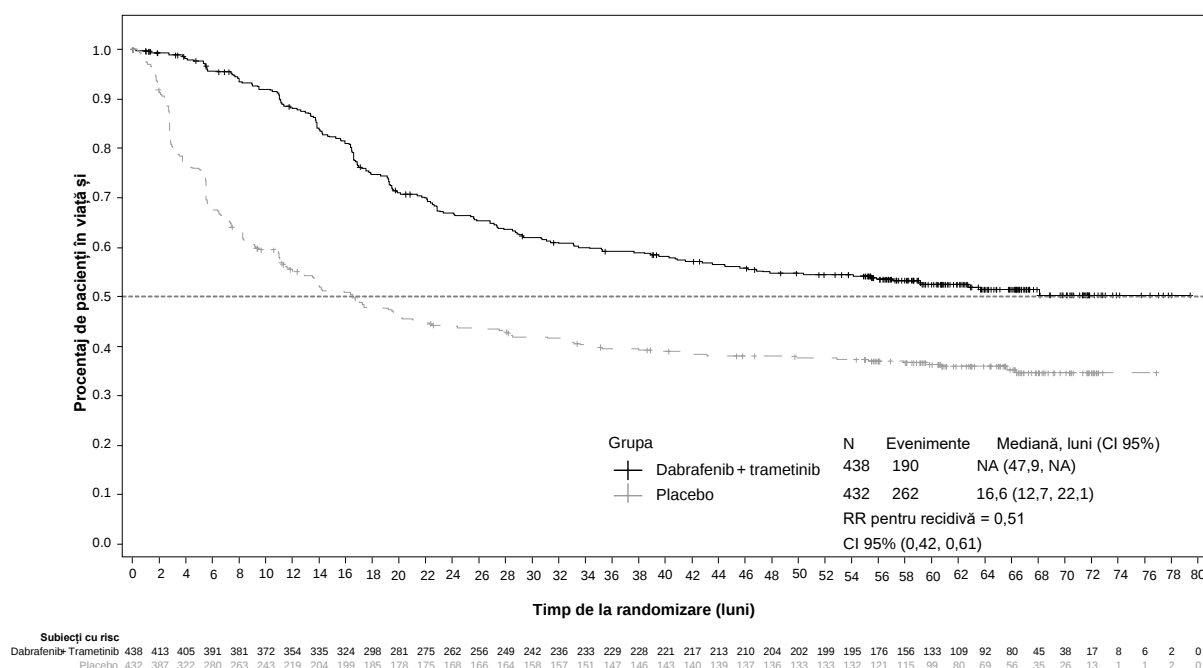
<sup>[1]</sup> Riscul relativ este obținut din modelul stratificat Pike.

<sup>[2]</sup> Valoarea p este obținută din testul logrank stratificat bilateral (factorii de stratificare au fost stadiul bolii – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – și tipul mutației BRAF V600 – V600E vs. V600K)

NE = neestimabil

Pe baza datelor actualizate cu o perioadă suplimentară de urmărire de 29 luni comparativ cu analiza primară (urmărire minimă de 59 luni), beneficiul SFR a fost menținut cu un RR estimat de 0,51 (ÎÎ 95%: 0,42, 0,61) (Figura 4). Rata SFR la 5 ani a fost de 52% (ÎÎ 95%: 48, 58) în brațul cu tratament combinat comparativ cu 36% (ÎÎ 95%: 32, 41) în brațul cu tratament placebo.

**Figura 4 Curbele Kaplan-Meier SFR pentru Studiul BRF115532 (populație ITT, rezultate actualizate)**



La data analizei finale privind SG, durata mediană a monitorizării a fost de 8,3 ani în brațul cu tratament combinat și 6,9 ani în brațul cu tratament placebo. Diferența observată privind SG nu a fost statistic semnificativă (RR: 0,80; Î 95%: 0,62, 1,01) cu 125 evenimente (29%) în brațul cu tratament combinat și 136 evenimente (31%) în brațul cu tratament placebo. Ratele estimate SG la 5 ani au fost de 79% în brațul cu tratament combinat și 70% în brațul cu tratament placebo, și ratele estimate SG la 10 ani au fost de 66% în brațul cu tratament combinat și 63% în brațul cu tratament placebo.

### Cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici

#### Studiul BRF113928

Eficacitatea și siguranța dabrafenib v trametinib au fost studiate într-un studiu multicentric, nerandomizat, deschis, de fază II, cu trei cohorte, în care au fost înrolați pacienți cu NSCLC în stadiul IV, cu mutație BRAF V600E. Obiectivul primar a fost RTR, utilizându-se RECIST 1.1 evaluate de investigator. Obiectivele secundare au inclus DR, SFP, ST, siguranța și farmacocinetica populațională. RTR, DR și SFP au fost evaluate și de Comitetul Independent de revizuire (IRC) ca o analiză a sensibilității.

Cohortele au fost înrolate secvențial:

- Cohorta A: Monoterapie (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi), 84 pacienți înrolați. 78 pacienți primiseră tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic.
- Cohorta B: Terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi), 59 pacienți înrolați. 57 pacienți primiseră 1-3 linii de tratament sistemic anterior pentru boala lor în stadiu metastatic. 2 pacienți nu primiseră tratament sistemic anterior și au fost incluși în analiza pentru pacienții înrolați în Cohorta C.
- Cohorta C: Terapie combinată (dabrafenib 150 mg de două ori pe zi și trametinib 2 mg o dată pe zi), 34 pacienți. Toți pacienții au primit medicamentul studiat ca tratament de primă linie pentru boala în stadiu metastatic.

Din totalul de 93 pacienți care au fost înrolați în cohortele B și C în care s-a administrat tratamentul combinat, cei mai mulți pacienți au fost de rasă caucaziană (>90%), și, în mod similar, cei mai mulți pacienți au fost femei comparativ cu bărbați (54% față de 46%), cu o vârstă mediană de 64 ani la pacienții de a doua linie sau mai mult și 68 ani la pacienții de primă linie. Cei mai mulți pacienți (94%) înrolați în cohortele în care s-a administrat tratament combinat au avut un status de performanță ECOG de 0 sau 1, 26 (28%) nu au fost niciodată fumători. Cei mai mulți dintre pacienți au avut un profil histologic non-scuamos. În populația tratată anterior, 38 pacienți (67%) au primit o terapie sistemică anticancer pentru boala metastatică.

La data analizei primare, pentru obiectivul primar RTR evaluată de investigator, RTR în populația de primă linie a fost 61,1% (CI 95%, 43,5%, 76,9%), iar la populația tratată anterior a fost 66,7% (ÎI 95%, 52,9%, 78,6%). Aceștia au atins nivelul de relevanță statistică pentru a se respinge ipoteza nulă conform căreia RTR asociată dabrafenib în asociere cu trametinib pentru această populație cu NSCLC a fost mai mică sau egală cu 30%. Rezultatele RTR evaluate de IRC au corespuns evaluării investigatorului. Eficacitatea asocierii cu trametinib a fost superioară când a fost comparată indirect cu dabrafenib în monoterapie în Cohorta A. Analiza finală privind eficacitatea, efectuată la 5 ani, după prima doză administrată ultimului subiect, este prezentată în Tabelul 15.

**Tabelul 15 Rezumatul eficacității în cohortele în care s-a administrat tratament combinat pe baza revizuirii investigatorului și revizuirii independente privind examinarea radiologică**

| Criteriu final                                      | Analiză                       | Combinație prima linie<br>N=36 <sup>1</sup>              | Combinație a doua linie plus<br>N=57 <sup>1</sup>        |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Răspuns total confirmat n (%)<br>(ÎI 95%)           | De Investigator<br><br>De IRC | 23 (63,9%)<br>(46,2, 79,2)<br>23 (63,9%)<br>(46,2, 79,2) | 39 (68,4%)<br>(54,8, 80,1)<br>36 (63,2%)<br>(49,3, 75,6) |
| DR mediană<br>Luni (ÎI 95%)                         | De Investigator<br>De IRC     | 10,2 (8,3, 15,2)<br>15,2 (7,8, 23,5)                     | 9,8 (6,9, 18,3)<br>12,6 (5,8, 26,2)                      |
| SFB mediană<br>Luni (ÎI 95%)                        | De Investigator<br>De IRC     | 10,8 (7,0, 14,5)<br>14,6 (7,0, 22,1)                     | 10,2 (6,9, 16,7)<br>8,6 (5,2, 16,8)                      |
| ST mediană<br>Luni (ÎI 95%)                         | -                             | 17,3 (12,3, 40,2)                                        | 18,2 (14,3, 28,6)                                        |
| <sup>1</sup> centralizarea datelor: 7 ianuarie 2021 |                               |                                                          |                                                          |

#### Prelungirea intervalului QT

O prelungire a intervalului QTc mai mare de 60 milisecunde (msec) din cadrul celui mai pesimist scenariu a fost observată la 3% din pacienții tratați cu dabrafenib (un singur caz >500 msec la unul dintre pacienții care alcătuiau grupul de siguranță inclus în studiu). În studiul de fază III, MEK115306, niciun pacient tratat cu trametinib în asociere cu dabrafenib nu a prezentat prelungirea QTcB din cadrul celui mai pesimist scenariu >500 msec; QTcB a crescut cu peste 60 msec față de valoarea inițială la 1% (3/209) dintre pacienți. În studiul de fază III, MEK116513, patru pacienți (1%) tratați cu trametinib în asociere cu dabrafenib au prezentat o creștere de gradul 3 a QTcB (>500 msec). Doi dintre acești pacienți au prezentat o creștere de gradul 3 a QTcB (>500 msec) care a fost, de asemenea, o creștere >60 msec față de valoarea inițială.

Efectul posibil al dabrafenib asupra prelungirii QT a fost evaluat într-un studiu multi-doză, dedicat, privind intervalul QT. S-a administrat o doză supratherapeutică de 300 mg dabrafenib, de două ori pe zi, la 32 subiecți cu tumori pozitive la mutația BRAF V600. Nu a fost observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic al dabrafenib sau metaboliților săi asupra intervalului QTc.

#### Alte studii - analiza tratamentului pirexiei

##### *Studiul CPDR001F2301 (COMBI-i) și studiul CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)*

Pirexia se observă la pacienții tratați cu tratament asociat cu dabrafenib și trametinib. Studiile inițiale de înregistrare pentru tratamentul combinat în contextul melanomului nerezecabil sau metastatic (COMBI-d și COMBI-v; N total=559) și în contextul melanomului adjuvant (COMBI-AD, N=435) au recomandat întreruperea numai a administrării dabrafenib în cazul apariției pirexiei (febră  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ ). În două studii ulterioare privind melanomul nerezecabil sau metastatic (brațul de control COMBI-i, N=264) și în contextul melanomului adjuvant (COMBI-Aplus, N=552), a fost recomandată întreruperea administrării ambelor medicamente atunci când temperatura pacientului a fost  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (COMBI-Aplus) sau la apariția primului simptom al pirexiei (COMBI-i; COMBI-Aplus pentru pirexia recidivantă). În COMBI-i și COMBI-Aplus a existat o incidență mai mică a pirexiei de gradul 3/4, pirexiei agravate, spitalizării din cauza unor evenimente adverse grave, de interes special (EAIS) asociate cu pirexia, durata EAIS asociate pirexiei și întreruperea definitivă a administrării ambelor medicamente din cauza EAIS asociate pirexiei (acestea din urmă numai în context adjuvant) în comparație cu COMBI-d, COMBI-v și COMBI-AD. Studiul COMBI-Aplus a atins obiectivul final principal cu o rată compozită de 8,0% (ÎI 95%: 5,9, 10,6) pentru pirexia de gradul 3/4, spitalizarea din cauza pirexiei sau întreruperea definitivă a tratamentului din cauza pirexiei comparativ cu 20,0% (ÎI 95%: 16,3, 24,1) în cazul grupului de control (COMBI-AD).

#### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu dabrafenib la toate subgrupele de copii și adolescenți în melanom și tumori solide maligne (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Dabrafenib este administrat pe cale orală, cu un timp mediu de atingere a concentrației plasmatice maxime de 2 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea medie absolută a medicamentului dabrafenib administrat oral este de 95% (90% ÎI: 81, 110%). Expunerea dabrafenib ( $C_{\max}$  și ASC) a crescut proporțional cu doza între 12 și 300 mg după administrarea unei singure doze, dar această creștere a fost mai mică după doze repetate de două ori pe zi. O descreștere a expunerii a fost observată la dozarea repetată, probabil cauzată de inducția propriei metabolizări. Raportul Ziua 18/Ziua 1 privind acumularea medie ASC a fost de 0,73. După administrarea unei doze de 150 mg de două ori pe zi, media geometrică  $C_{\max}$ , ASC(0- $\tau$ ) și concentrația înainte de administrarea dozei ( $C_{\tau}$ ) a fost de 1 478 ng/ml, 4341 ng\*hr/ml, respectiv 26 ng/ml.

Administrarea dabrafenib împreună cu alimente a redus biodisponibilitatea ( $C_{\max}$  și ASC au scăzut cu 51%, respectiv 31%) și a întârziat absorbția capsulelor de dabrafenib în comparație cu perioada când nu au fost consumate alimente.

#### Distribuție

Dabrafenib se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție de 99,7%. Volumul stabil de distribuție după administrarea unei microdoze intravenoase este de 46 l.

## Metabolizare

Dabrafenib este metabolizat în principal de enzimele CYP2C8 și CYP3A4 și formează hidroxi-dabrafenib, care este apoi oxidat de CYP3A4 și formează carboxi-dabrafenib. Carboxi-dabrafenib poate fi decarboxilat prin intermediul unui proces non-enzimatic și formează desmetil-dabrafenib. Carboxi-dabrafenib se excretă în bilă și urină. Desmetil-dabrafenib se poate forma, de asemenea, în intestin și poate fi reabsorbit. Desmetil-dabrafenib este metabolizat de CYP3A4 în metaboliți oxidativi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare final al hidroxi-dabrafenib este similar cu cel al compusului inițial, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 10 ore, în timp ce metaboliții carboxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib au un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung (21-22 ore). Media ASC între metaboliți și compusul inițial după administrarea repetată a dozelor a fost de 0,9, 11 și 0,7 pentru hidroxi-dabrafenib, carboxi-dabrafenib, respectiv desmetil-dabrafenib. În funcție de expunere, potența relativă și proprietățile farmacocinetice, atât hidroxi-dabrafenib cât și desmetil-dabrafenib pot contribui la activitatea clinică a dabrafenib, în timp ce activitatea carboxi-dabrafenib nu pare a fi una semnificativă.

## Interacțiuni cu alte medicamente

### Efectele altor medicamente asupra dabrafenib

*In vitro*, dabrafenib este un substrat al glicoproteinei P (Pgp) umane și al proteinelor BCRP umane. Cu toate acestea, aceste proteine transportoare au un impact minim asupra biodisponibilității orale și a eliminării dabrafenib, iar riscul de interacțiuni relevante din punct de vedere clinic cu inhibitori ai proteinelor Pgp sau BCRP este unul scăzut. S-a demonstrat că *in vitro* nici dabrafenib și nici cei 3 metaboliți principali ai acestuia nu inhibă Pgp.

### Efectele dabrafenibului asupra altor medicamente

Cu toate că dabrafenib și metaboliții săi, hidroxi-dabrafenib, carboxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib, au fost inhibitori ai transportorului de anioni organici (OAT) 1 și OAT3 *in vitro* și dabrafenib și metabolitul său desmetil au fost identificați ca inhibitori ai transportorului cationic organic 2 (OCT2) *in vitro*, pe baza expunerii clinice la dabrafenib și metaboliții săi, riscul unei interacțiuni între medicamente între acești transportori este minim.

## Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare final al dabrafenib după administrarea intravenoasă a unei singure microdoze este de 2,6 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare final al dabrafenib după administrarea unei singure doze orale este de 8 ore din cauza eliminării limitate de viteză de absorbție după administrarea orală (farmacocinetică flip-flop). Clearance-ul plasmatic în cazul administrării intravenoase este de 12 l/oră.

După o doză administrată oral, principalul mijloc de eliminare a dabrafenib este metabolizarea prin intermediul enzimelor CYP3A4 și CYP2C8. Producții care au legătură cu dabrafenib sunt excretați în principal în materiile fecale: 23% din doză a fost recuperată în urină doar sub formă de metaboliți.

## Grupe speciale de pacienți

### Insuficiență hepatică

O analiză farmacocinetică a populației a indicat faptul că un nivel ușor ridicat de bilirubină și/sau AST (conform clasificării Institutului Național de Cancer [INC]) nu influențează în mod semnificativ clearance-ul oral al dabrafenib. În plus, o ușoară insuficiență hepatică definită de bilirubină și AST nu a avut un efect semnificativ asupra concentrațiilor plasmatice ale metaboliților dabrafenib. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Având în vedere faptul că metabolizarea hepatică și secreția biliară reprezintă principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților acestuia, dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

### Insuficiență renală

O analiză farmacocinetică a populației sugerează faptul că o ușoară insuficiență renală nu afectează clearance-ul oral al dabrafenib. Deși datele cu privire la insuficiența renală moderată sunt limitate, acestea nu indică vreun efect relevant din punct de vedere clinic. Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2).

### Vârșnici

Analiza farmacocinetică a populației a demonstrat că vârsta nu are un efect semnificativ asupra farmacocineticii dabrafenib. O vârstă mai mare de 75 de ani a constituit un important element de predicție a concentrațiilor plasmatice de carboxi-dabrafenib și desmetil-dabrafenib, cu o expunere cu 40% mai mare la subiecții cu o vârstă  $\geq 75$  de ani față de subiecții cu vârsta  $< 75$  ani.

### Greutate corporală și sex

Analiza farmacocinetică a populației a arătat că sexul și greutatea corporală influențează clearance-ul oral al dabrafenib; greutatea a avut, de asemenea, un impact asupra volumului oral de distribuție și a clearance-ului. Aceste diferențe farmacocinetice nu au fost considerate ca având relevanță clinică.

### Rasă

Analiza farmacocinetică populațională nu a evidențiat diferențe semnificative privind farmacocinetica dabrafenib între pacienții asiatici și caucazieni. Nu sunt disponibile date suficiente care să permită evaluarea efectului pe care alte rase îl pot avea asupra farmacocineticii dabrafenib.

### Copii și adolescenți

Expunerile farmacocinetice, la o doză ajustată în funcție de greutate la pacienții adolescenți, la dabrafenib au fost în limitele celor observate la adulți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii de carcinogenicitate cu dabrafenib. Testele *in vitro* efectuate la bacterii și celule cultivate de mamifere și un test al micronucleilor realizat *in vivo* la rozătoare au demonstrat că dabrafenib nu este mutagenic sau clastogenic.

În cadrul studiilor combinate efectuate la șobolani referitoare la fertilitatea la femele și primele faze de dezvoltare embrională și embriofetală s-a observat că numărul corpurilor galbene ovariane a scăzut în cazul femelelor gestante la 300 mg/kg/zi (aproximativ de 3 ori expunerea clinică umană pe baza comparațiilor ASC), dar nu s-a înregistrat niciun efect asupra ciclului estral sau asupra indicilor de împerechere și fertilitate. Au fost raportate toxicitate în dezvoltare, inclusiv letalitate embrională, defecte ale septului ventricular și variații ale formei timusului la doze de 300 mg/kg/zi, precum și dezvoltare întârziată a scheletului și greutate corporală redusă a fătului la doze  $\geq 20$  mg/kg/zi ( $\geq 0,5$  ori expunerea clinică umană pe baza comparațiilor ASC).

Nu au fost efectuate studii de fertilitate la masculi cu dabrafenib. Cu toate acestea, în cadrul studiilor cu doze repetate au fost raportate degenerare/hipoplazie testiculară la șobolani și câini ( $\geq 0,2$  ori expunerea clinică umană pe baza comparațiilor ASC). Modificările testiculare la șobolani și câini erau încă prezente după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni (vezi pct. 4.6).

Efecte cardiovasculare, inclusiv degenerare/necroză a arterelor coronariene și/sau hemoragie arterială, hipertrofie/hemoragie a valvelor atrioventriculare cardiace și proliferare fibrovasculară atrială au fost observate la câini ( $\geq 2$  ori expunerea clinică umană pe baza comparațiilor ASC). La șoareci, a fost observată, în diferite țesuturi, inflamație focală arterială/perivasculară și la șobolani, au fost raportate cu incidență crescută degenerarea arterelor hepatice și degenerarea spontană a cardiomiocitelor însoțită de inflamație (cardiomiopatie spontană) ( $\geq 0,5$  ori și respectiv 0,6 ori expunerea clinică umană pentru șobolani și șoareci). La șoareci au mai fost observate efecte hepatice, inclusiv necroză și inflamație hepatocelulară ( $\geq 0,6$  ori expunerea clinică umană). Inflamația bronhoalveolară a plămânilor a fost observată la mai mulți câini la doze  $\geq 20$  mg/kg/zi ( $\geq 9$  ori expunerea clinică umană pe baza comparațiilor ASC) și a fost însoțită de respirație superficială și/sau dificilă.

Au fost observate efecte hematologice reversibile la câinii și șobolani cărora li s-a administrat dabrafenib. Studii desfășurate pe o perioadă de până la 13 săptămâni au indicat o scădere a numărului de reticulocite și a masei de globule roșii la câini și șobolani ( $\geq 10$ , respectiv 1,4 ori expunerea clinică umană).

Studiile de toxicitate efectuate pe șobolani tineri au indicat ( $\geq 0,2$  ori expunerea clinică umană, la adulți, pe baza ASC) efecte ale dabrafenib asupra creșterii (lungime insuficientă a osului lung), toxicitate renală (depuneri la nivelul tubului renal, o incidență crescută a chisturilor corticale și bazofiliei la nivelul tubului renal și creșteri reversibile a concentrației de uree și/sau creatinină) și toxicitate testiculară (degenerare sau dilatare tubulară).

Un test 3T3 de absorbție a roșului neutru (NRU) realizat *in vitro* asupra celurilor fibroblaste la șoareci și *in vivo* la doze  $\geq 100$  mg/kg ( $>44$  ori expunerea clinică umană pe baza  $C_{max}$ ) într-un studiu privind fototoxicitatea, la administrarea pe cale orală, la șoarece fără păr, au demonstrat că dabrafenib este fototoxic.

#### Administrarea concomitentă cu trametinib

Într-un studiu la câine în care trametinib și dabrafenib au fost administrate concomitent timp de 4 săptămâni, au fost observate semne de toxicitate gastro-intestinală și număr redus de celule limfoide la nivelul timusului, la expuneri mai mici decât la câinii la care s-a administrat trametinib în monoterapie. Altfel, au fost observate toxicități similare celor din studiile comparabile cu administrare în monoterapie.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul capsulei

Celuloză microcristalină  
Stearat de magneziu  
Dioxid de siliciu coloidal

#### Filmul capsulei

Oxid roșu de fer (E172)  
Dioxid de titan (E171)  
Hipromeloză (E464)

#### Cerneală:

Oxid negru de fer (E172)  
Shellac  
Propilenglicol

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Pentru acest medicament nu sunt necesare condiții de păstrare speciale.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon alb opac din polietilenă de înaltă densitate (HDPE), cu capac filetat din polipropilenă și agent deshidratant silicagel.

Fiecare flacon conține 28 sau 120 de capsule

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### Tafinlar 50 mg capsule

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

### Tafinlar 75 mg capsule

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 August 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 8 mai 2018

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE  
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI  
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germany

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

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Spain

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Germany

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum al riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tafinlar 50 mg capsule  
dabrafenib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a dabrafenib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

28 de capsule  
120 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Conține desicant, a nu se îndepărta sau înghiți.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tafinlar 50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tafinlar 50 mg capsule  
dabrafenib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a dabrafenib 50 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

28 de capsule

120 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| EU/1/13/865/001 | 28 capsule  |
| EU/1/13/865/002 | 120 capsule |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMATII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tafinlar 75 mg capsule  
dabrafenib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a dabrafenib 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

28 de capsule  
120 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Conține desicant, a nu se îndepărta sau înghiți.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

tafinlar 75 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tafinlar 75 mg capsule  
dabrafenib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a dabrafenib 75 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

28 de capsule

120 de capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| EU/1/13/865/003 | 28 capsule  |
| EU/1/13/865/004 | 120 capsule |

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru pacient**

**Tafinlar 50 mg capsule**

**Tafinlar 75 mg capsule**

dabrafenib

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Tafinlar și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tafinlar
3. Cum să luați Tafinlar
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tafinlar
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Tafinlar și pentru ce se utilizează**

Tafinlar este un medicament care conține substanța activă dabrafenib. Acesta este utilizat, fie singur, fie în asociere cu un alt medicament care conține trametinib la adulți în tratamentul unui tip de cancer de piele denumit melanom, care s-a extins la alte părți ale corpului sau care nu poate fi îndepărtat chirurgical.

Tafinlar în asociere cu trametinib este, de asemenea, utilizat pentru a preveni reapariția melanomului după ce acesta a fost îndepărtat prin intervenție chirurgicală.

Tafinlar în asociere cu trametinib este, de asemenea, utilizat pentru a trata un tip de cancer pulmonar, numit cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC).

Ambele tipuri de cancer prezintă o modificare specifică (mutație) în nivelul unei gene denumite BRAF, la poziția V600. Este posibil ca această mutație a genei să fi determinat dezvoltarea cancerului. Medicamentul țintește proteinele produse din această genă BRAF care prezintă mutația și încetinește sau oprește dezvoltarea cancerului.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tafinlar

Tafinlar poate fi utilizat exclusiv în tratamentul melanomului și NSCLC cu o mutație în gena BRAF. Prin urmare, înainte de începerea tratamentului, medicul vă va testa pentru a stabili dacă prezentați această mutație.

Dacă medicul dumneavoastră decide că veți fi tratat cu asocierea de Tafinlar și trametinib, **citiți cu atenție prospectul trametinib și acest prospect.**

Dacă aveți întrebări suplimentare asupra utilizării acestui medicament, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

### Nu luați Tafinlar:

- **dacă sunteți alergic** la dabrafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care considerați că prezentați o astfel de alergie.

### Atenționări și precauții

Înainte să luați Tafinlar, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acesta trebuie să știe dacă:

- aveți **probleme cu ficatul**.
- aveți sau ați avut **probleme cu rinichii**.  
Este posibil să fie nevoie ca medicul dumneavoastră să preleveze probe de sânge pentru a vă monitoriza funcția ficatului și a rinichiului în timpul tratamentului cu Tafinlar.
- **ați avut un alt tip de cancer altul decât melanom sau NSCLC**, deoarece atunci când luați Tafinlar este posibil să prezentați un risc mai mare să faceți și alte tipuri de cancer ale pielii și altele decât cel de piele.

**Înainte de a lua Tafinlar administrat în asociere cu trametinib**, medicul dumneavoastră trebuie să știe dacă:

- aveți probleme cu inima, cum sunt insuficiență cardiacă sau probleme cu modul în care vă bate inima.
- aveți probleme cu ochii, inclusiv un blocaj al venei care evacuează secrețiile din ochi (ocluzie a venei retiniene) sau umflare la nivelul ochiului care poate fi cauzată de blocajul de lichid la nivelul ochiului (coriorretinopatie).
- aveți orice probleme cu plămânii sau cu respirația, inclusiv dificultate de respirație, deseori însoțită de tuse seacă, scurtarea respirației și oboseală.
- aveți sau ați avut orice probleme gastro-intestinale, cum sunt diverticulita (pungi inflamate la nivelul colonului) sau metastaze la nivelul tractului gastro-intestinal.

**Adresați-vă medicului dumneavoastră** în cazul în care considerați că oricare din cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră.

### Afecțiuni la care trebuie să fiți atenți

Este posibil ca unele persoane care iau Tafinlar să dezvolte alte afecțiuni, care pot fi grave. Trebuie să cunoașteți semnele și simptomele importante la care să fiți atenți în timpul tratamentului cu acest medicament. Unele dintre aceste simptome (sângerare, febră, modificări la nivelul pielii și probleme oculare) sunt menționate pe scurt la acest punct, dar puteți găsi informații mai detaliate la pct. 4, „Reacții adverse posibile”.

### ***Sângerare***

Administrarea Tafinlar în asociere cu trametinib poate duce la sângerare gravă, inclusiv la nivelul creierului dumneavoastră, sistemului digestiv (cum este stomacul, rectul sau intestinul), plămânilor și altor organe, ceea ce poate duce la deces. Simptomele pot include:

- durere de cap, amețeli sau stare de slăbiciune
- sânge în scaun sau scaun de culoare neagră
- sânge în urină
- durere de stomac
- tuse cu sânge / vărsături cu sânge

**Spuneți medicului dumneavoastră** cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

### ***Febră***

Administrarea Tafinlar sau a asocierii de Tafinlar și trametinib poate duce la apariția febrei, cu toate că aceasta este mai probabilă dacă luați tratamentul combinat (vezi și pct. 4). În unele cazuri, persoanele care fac febră pot prezenta tensiune arterială mică, amețeli sau alte simptome.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă faceți febră peste 38° C sau simțiți că urmează să faceți febră în timpul tratamentului cu acest medicament.

### ***Tulburări ale inimii***

Tafinlar poate cauza probleme ale inimii sau poate agrava probleme existente ale inimii (vezi și „Afecțiuni ale inimii” la pct. 4), la persoanele care iau Tafinlar în asociere cu trametinib.

**Spunți-i medicului dacă aveți o tulburare a inimii.** Medicul va efectua teste pentru a verifica dacă inima dumneavoastră funcționează corect înainte și în timpul tratamentului cu Tafinlar în asociere cu trametinib. Spuneți-i imediat medicului dacă simțiți că vă bate inima cu putere, prea repede sau că bătăile sunt neregulate sau dacă sunteți amețiți, obosiți, aveți o ușoară stare de confuzie, greutate în respirație sau umflare a picioarelor. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă tratamentul sau să îl oprească definitiv.

### ***Modificări la nivelul pielii care pot indica un nou cancer al pielii***

Medicul dumneavoastră vă va verifica pielea înainte de a începe să luați acest medicament și la intervale regulate în timpul tratamentului. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă observați orice modificări la nivelul pielii în timpul tratamentului cu acest medicament și după oprirea acestuia (vezi și pct. 4).

### ***Probleme oculare***

**În timp ce luați acest medicament, medicul dumneavoastră trebuie să vă examineze ochii.**

**Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră** dacă manifestați roșeață și iritație la nivelul ochilor, vedere încețoșată, durere sau alte tulburări de vedere în timpul tratamentului (vezi și pct. 4).

Când este administrat în asociere cu trametinib, Tafinlar poate cauza probleme oculare, inclusiv orbire. Nu se recomandă trametinib dacă ați avut vreodată blocată vena care drenează ochiul (ocluzia venei retiniene). Spuneți-i medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați următoarele simptome de probleme oculare: vedere încețoșată, pierderea vederii sau alte modificări de vedere, dacă vedeți puncte colorate sau aure (contururi încețoșate în jurul obiectelor) pe durata tratamentului. Dacă este necesar, medicul poate decide să întrerupă sau să oprească definitiv tratamentul.

➔ **Citiți informațiile despre febră, modificări la nivelul pielii și probleme oculare de la pct. 4 al acestui prospect. Dacă manifestați oricare dintre semnele sau simptomele amintite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.**

### ***Probleme la nivelul ficatului***

Când este administrat în asociere cu trametinib, Tafinlar pot cauza probleme cu ficatul, ceea ce poate determina afecțiuni grave, cum sunt hepatita și insuficiența hepatică, care pot fi letale. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic. Semnele că ficatul dumneavoastră nu funcționează corect pot include:

- pierderea apetitului alimentar
- senzație de rău (greață)
- stare de rău (vărsături)
- durere de stomac (abdomen)
- îngălbenirea pielii sau albului ochilor (icter)
- urină închisă la culoare
- mâncărimi pe piele

**Spuneți medicului dumneavoastră** cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

### ***Dureri musculare***

Când este administrat în asociere cu trametinib, Tafinlar poate duce la ruperea mușchilor (rabdmioliză), **Spuneți medicului dumneavoastră** cât mai curând posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

- dureri musculare
- urină închisă la culoare din cauza afectării rinichilor

Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să întrerupeți tratamentul temporar sau definitiv.

### ***Orificiu la nivelul stomacului sau intestinului (perforație)***

Utilizarea Tafinlar împreună cu trametinib poate crește riscul apariției de perforații la nivelul peretelui intestinului. **Spuneți medicului dumneavoastră** cât mai curând posibil dacă prezentați durere abdominală severă.

### ***Boală inflamatorie care afectează în principal pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici***

O boală inflamatorie care afectează în principal pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici (sarcoidoză). Printre simptomele frecvente de sarcoidoză se pot număra tuse, dificultăți la respirație, ganglioni limfatici umflați, tulburări de vedere, febră, oboseală, articulații umflate și dureroase, precum și umflături sensibile pe piele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

### ***Reacții grave la nivelul pielii***

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii la persoanele care au luat Tafinlar în asociere cu trametinib. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice modificări la nivelul pielii (vezi pct. 4 pentru simptome la care trebuie să fiți atent).

### ***Tulburări ale sistemului imunitar***

În cazuri rare, Tafinlar în asociere cu trametinib poate determina o afecțiune (limfocitocitoză hemofagocitară sau LHH) în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite. Printre simptome se pot număra ficat mărit și/sau splină mărită, erupție pe piele, ganglioni limfatici măriți, probleme la respirație, apariția de vânătăi cu ușurință, tulburări ale rinichilor și probleme cardiace. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp.

### ***Sindrom de liză tumorală***

Dacă prezentați următoarele simptome, spuneți imediat medicului dumneavoastră, deoarece aceasta poate fi o afecțiune care vă poate pune viața în pericol: greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect tulbure, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Aceste simptome se datorează complicațiilor metabolice multiple, care pot apărea în timpul tratamentului pentru cancer, fiind cauzate de produșii de descompunere ai celulelor canceroase aflate în moarte celulară (sindromul de liză tumorală sau SLT) și pot duce la modificări ale funcției renale (vezi și pct. 4).

### **Copii și adolescenți**

Tafinlar nu este recomandat la copii și adolescenți. Efectele Tafinlar la persoane mai tinere de 18 ani nu sunt cunoscute.

### **Tafinlar împreună cu alte medicamente**

Înainte de începerea tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente (inclusiv medicamente obținute fără rețetă).

Anumite medicamente pot afecta mecanismul de acțiune al Tafinlar sau crește probabilitatea de a manifesta reacții adverse. Tafinlar poate afecta mecanismul de acțiune al altor medicamente. Printre acestea se numără:

- **anticoncepționale** (*contraceptive*) care conțin hormoni, cum sunt pilule, injecții sau plasturi
- warfarina și acenocumarol, medicamente utilizate pentru a **subția sângele**
- digoxina, utilizată în tratamentul **afecțiunilor inimii**
- medicamente pentru tratarea **infecțiilor fungice**, precum ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol
- anumite blocante ale canalelor de calciu, utilizate pentru tratarea **tensiunii arteriale mari**, cum sunt diltiazem, felodipină, nicardipină, nifedipină sau verapamil
- medicamente pentru tratarea **cancerului**, ca de exemplu cabazitaxel
- unele medicamente utilizate pentru a **reduce grăsimile (lipidele)** din sânge, cum este gemfibrozil
- unele medicamente utilizate pentru tratarea unor **afecțiuni psihice**, cum este haloperidol
- unele **antibiotice**, precum claritromicină, doxicilină și telitromicină
- unele medicamente **împotriva tuberculozei (TB)**, cum este rifampicină
- unele medicamente care reduc nivelul de **colesterol**, ca de exemplu atorvastatină și simvastatină
- unele **imunosupresoare**, precum ciclosporină, tacrolimus și sirolimus
- unele medicamente **anti-inflamatoare**, ca de exemplu dexametazonă și metilprednisolon
- unele medicamente pentru tratarea virusului **HIV**, precum ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir și atazanavir
- unele **analgice**, cum sunt fentanil și metadonă
- medicamente pentru convulsii (**epilepsie**), ca de exemplu fenitoină, fenobarbital, primidonă, acid valproic sau carbamazepină
- **medicamente antidepresive**, cum sunt nefazodonă și sunătoare (*Hypericum perforatum*)

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente (sau dacă nu sunteți sigur), **vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală**. Medicul dumneavoastră poate decide să vă ajusteze doza.

Întocmiți o listă cu medicamentele pe care le luați, pentru a o arăta medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

### **Nu se recomandă utilizarea Tafinlar în timpul sarcinii.**

- Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu se recomandă utilizarea Tafinlar în timpul sarcinii, deoarece acesta poate pune în pericol viața fătului.
- Dacă sunteți femeie la vârstă fertilă, utilizați o metodă de contracepție corespunzătoare în timpul tratamentului cu Tafinlar și timp de cel puțin 2 săptămâni după întreruperea acestui și timp de cel puțin 16 săptămâni după ultima doză de trametinib când este administrat în asociere cu Tafinlar.
- Tafinlar sau tratamentul concomitent (Tafinlar și trametinib) poate reduce, de asemenea, eficacitatea anticoncepționalelor care conțin hormoni (cum sunt pilulele, injecțiile sau plasturiile). Trebuie să utilizați o altă metodă eficientă de contracepție pentru a nu rămâne gravidă în timp ce urmați tratamentul cu acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări.
- Dacă cu toate acestea rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, comunicați imediat acest lucru medicului dumneavoastră.

### **Nu se recomandă utilizarea Tafinlar în timpul alăptării.**

**Nu se cunoaște** dacă componentele acestui medicament trec în laptele matern.

În cazul în care alăptați sau intenționați să alăptați, comunicați acest lucru medicului dumneavoastră.

Veți decide împreună cu medicul dacă este mai bine să luați acest medicament sau să alăptați.

## **Fertilitate – femei și bărbați**

Studiile la animale au indicat faptul că substanța activă dabrafenib poate scădea permanent fertilitatea la bărbați. În plus, numărul spermatozoidilor la bărbații care iau Tafinlar poate fi diminuat în timpul tratamentului și este posibil ca acesta să nu mai revină la valorile normale după oprirea tratamentului cu acest medicament.

Înainte de a iniția tratamentul cu Tafinlar, discutați cu medicul dumneavoastră în legătură cu opțiunile pe care le aveți de a vă spori șansele de a avea copii în viitor.

Administrarea Tafinlar împreună cu trametinib: trametinib poate afecta fertilitatea, atât la bărbați, cât și la femei.

Dacă aveți alte întrebări cu privire la efectele acestui medicament asupra numărului de spermatozoizi, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Tafinlar poate genera reacții adverse care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje.

Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă manifestați tulburări de vedere, dacă vă simțiți obosit sau slăbit sau dacă aveți un nivel scăzut de energie.

O descriere a acestor reacții adverse este disponibilă la punctele 2 și 4.

Dacă aveți îndoieli, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Chiar și boala, simptomele și tratamentul dumneavoastră vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau folosi utilaje.

### 3. Cum să luați Tafenlar

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

#### Cât să luați

Doza recomandată de Tafenlar, fie administrat singur, fie în asociere cu trametinib, este de două capsule de 75 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 300 mg). Doza recomandată de trametinib, când este administrat în asociere cu Tafenlar, este de 2 mg o dată pe zi.

Dacă prezentați reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să vă micșoreze doza.

Tafenlar este disponibil, de asemenea, și sub formă de capsule de 50 mg în cazul în care se recomandă o reducere a dozei.

**Nu luați Tafenlar într-o doză mai mare decât cea recomandată de medicul dumneavoastră** deoarece aceasta poate crește riscul de reacții adverse.

#### Cum să luați

Înghițiți capsulele întregi, cu apă, una după cealaltă.

Nu mestecați sau sfărâmați capsulele; în caz contrar, acestea își vor pierde efectul.

Luați Tafenlar de două ori pe zi, pe stomacul gol. Aceasta înseamnă că

- după ce ați luat Tafenlar, trebuie să așteptați **cel puțin 1 oră** înainte de masă.
- după masă, trebuie să așteptați **cel puțin 2 ore** înainte de a lua Tafenlar.

Luați Tafenlar dimineața și seara, la o distanță de 12 ore între doze. Luați dozele de Tafenlar de dimineața și seara la aceleași ore în fiecare zi. Astfel, sunt șanse mai mari să vă amintiți să luați capsulele.

Nu luați dozele de Tafenlar de dimineața și seara în același timp.

#### Dacă luați mai mult Tafenlar decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule de Tafenlar decât trebuie, **contactați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul de Tafenlar și prospectul medicamentului.

#### Dacă uitați să luați Tafenlar

Dacă uitați o doză și au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul la care trebuia să o administrați, luați-vă doza imediat ce vă amintiți.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la momentul la care trebuia să luați doza, treceți peste doza uitată și luați următoarea doză la ora obișnuită. Apoi continuați să luați capsulele la orele stabilite.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Dacă încetați să luați Tafenlar

Este important să continuați să luați Tafenlar atât timp cât vă este prescris de medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați medicamentul decât în cazul în care medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală vă recomandă acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### Cum să luați Tafenlar în asociere cu trametinib

- Luați Tafenlar administrat în asociere cu trametinib exact cum v-au spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală . Nu modificați doza sau nu opriți administrarea Tafenlar sau trametinib dacă medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală nu vă spun acest lucru.
- Luați **Tafenlar de două ori** pe zi și luați **trametinib o dată pe zi**. Vă poate face bine să deprindeți obiceiul de a lua ambele medicamente la aceeași oră în fiecare zi. Dozele de Tafenlar trebuie luate la interval de 12 ore una față de cealaltă. Când este administrat în asociere cu trametinib, Tafenlar trebuie luat **fie** cu doza de dimineață de Tafenlar, **fie** cu doza de seară de Tafenlar.
- Luați Tafenlar și trametinib pe stomacul gol, cu minimum o oră înaintea mesei sau la două ore după masă. Luați-le întregi, cu un pahar plin cu apă.
- Dacă omiteți o doză de Tafenlar sau trametinib, luați-o cât mai repede când vă amintiți: Nu compensați dozele uitate și luați doza următoare la ora programată:
  - Dacă mai sunt mai puțin de 6 ore până la doza următoare de Tafenlar, care este luată de două ori pe zi.
  - Dacă mai sunt mai puțin de 12 ore până la doza următoare de trametinib, care este luată o dată pe zi.
- Dacă luați prea mult din Tafenlar sau trametinib, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală . Luați capsulele Tafenlar și comprimatele de trametinib cu dumneavoastră când este posibil. Dacă este posibil, arătați-le ambalajele de Tafenlar și trametinib, fiecare cu prospectul său.
- Dacă prezentați reacții adverse, medicul dumneavoastră poate decide să luați doze mai mici de Tafenlar și / sau trametinib. Luați dozele de Tafenlar și trametinib exact cum v-au spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală .

### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

#### ***Reacții adverse grave posibile***

##### *Probleme de sângerare*

Tafenlar poate cauza probleme severe de sângerare, mai ales la nivelul creierului când este administrat în asociere cu trametinib. Sunați medicul sau asistenta medicală și solicitați asistență medicală imediat dacă aveți semne neobișnuite de sângerare, inclusiv:

- dureri de cap, stare de amețală sau slăbiciune
- tuse cu sânge sau cheaguri de sânge
- vomă cu sânge sau care arată ca „zațul de cafea”
- scaune negre sau roșii cu aspect de smoală

##### *Febră*

Administrarea capsulelor Tafenlar poate provoca febră la mai mult de 1 din 10 persoane. **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă aveți febră (temperatură de 38°C sau mai mare) sau dacă simțiți că urmează să faceți febră în timpul tratamentului cu acest medicament.** Aceștia vor efectua teste pentru a afla dacă febra este cauzată de alți factori și vor trata problema.

În unele cazuri, persoanele cu febră pot avea tensiune arterială mică și amețeli. Dacă febra este severă, medicul dumneavoastră vă poate recomanda întreruperea tratamentului cu Tafenlar sau Tafenlar și trametinib pentru a trata febra cu alte medicamente. După ce febra este ținută sub control, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să reluați tratamentul cu Tafenlar.

### *Afecțiuni ale inimii*

Tafinlar poate afecta cât de bine pompează sângele inima dumneavoastră când este administrat în asociere cu trametinib. Este mai probabil să afecteze persoanele care prezintă deja probleme ale inimii. Veți fi examinați pentru orice probleme ale inimii pe durata administrării Tafinlar, când acesta este administrat în asociere cu trametinib. Semnele și simptomele problemelor de inimă includ:

- inima bate cu putere, repede sau cu bătaii neregulate
- amețală
- stare de oboseală
- ușoară stare de confuzie
- scurtare a respirației
- umflare a picioarelor

Adresați-vă medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă prezentați aceste simptome, fie că sunt la prima apariție sau se agravează.

### *Modificări la nivelul pielii*

Au fost raportate reacții grave la nivelul pielii la persoanele care au luat Tafinlar în asociere cu trametinib (frecvență necunoscută). Dacă observați oricare dintre următoarele:

- pete roșiate pe trunchi, circulare sau în formă de țintă, cu vezicule în partea centrală. Descuamarea pielii. Ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave la nivelul pielii pot fi precedate de febră și simptome similare gripei (sindrom Stevens-Johnson).
- erupție extinsă pe piele, febră și ganglioni limfatici măriți (sindrom DRESS sau sindrom de hipersensibilitate la medicament).

➔ **opriți administrarea medicamentului și solicitați imediat îngrijiri medicale.**

Pacienții cărora li s-a prescris un tratament cu Tafinlar poate dezvolta, în mod frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane), un alt tip de cancer de piele denumit *carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC)*. Alții pot dezvolta un tip de cancer de piele denumit *carcinom cu celule bazale (BCC)*. De obicei, aceste modificări la nivelul pielii sunt locale și pot fi îndepărtate pe cale chirurgicală, iar tratamentul cu Tafinlar poate fi reluat.

Unele persoane care iau Tafinlar pot observa, de asemenea, apariția unui nou melanom. Acesta este, de obicei, îndepărtat pe cale chirurgicală, iar tratamentul cu Tafinlar poate fi continuat fără întrerupere.

Medicul dumneavoastră vă va verifica pielea înainte de a începe să luați Tafinlar, apoi lunar în timpul tratamentului și timp de 6 luni de la oprirea acestuia. Aceste verificări au rolul de a detecta eventualele tipuri noi de cancer de piele care pot apărea.

Doctorul dumneavoastră va examina atât capul, gâtul, gura dumneavoastră cât și ganglionii limfatici și vi se va efectua regulat tomografie computerizată a toracelui și abdomenului dumneavoastră. Vi se vor efectua de asemenea, analize de sânge. Aceste verificări se fac cu scopul de a detecta dacă alte tipuri de cancer, incluzând carcinom cu celule scuamoase, se dezvoltă în interiorul corpului dumneavoastră. De asemenea, sunt recomandate examene pelviene (la femei) și anale înaintea tratamentului și după acesta.

Verificați-vă pielea în mod regulat în timpul tratamentului cu Tafinlar

Dacă observați:

- negi noi
- piele inflamată sau umflături roșii care sângerează sau care nu se vindecă
- modificarea dimensiunii sau culorii unei alunițe

➔ **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale** dacă manifestați oricare din simptomele de mai sus – fie dacă au apărut pentru prima oară sau se agravează.

**Reacții la nivelul pielii (erupții trecătoare pe piele)** pot apărea la administrarea Tafinlar în asociere cu trametinib. **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă prezentați erupții trecătoare pe piele când luați Tafinlar în asociere cu trametinib.

#### *Probleme oculare*

Pacienților cărora li s-a prescris un tratament cu Tafinlar, singur, poate dezvolta, în mod mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane), o problemă la nivelul ochilor denumită uveită, care, în cazul în care nu este tratată corespunzător, vă poate provoca tulburări de vedere. Aceasta poate apărea mai puțin frecvent (poate afecta până la 1 din 10 persoane) la pacienții cărora li se administrează Tafinlar în asociere cu trametinib.

Uveita se poate dezvolta rapid; simptomele includ:

- roșeață și iritații la nivelul ochilor
  - vedere încețoșată
  - durere la nivelul ochilor
  - sensibilitate crescută la lumină
  - puncte care se mișcă în fața ochilor
- ➔ **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale** dacă manifestați oricare din simptomele de mai sus.

Tafinlar poate cauza probleme de vedere când este administrat în asociere cu trametinib. Trametinib nu este recomandat dacă ați prezentat vreodată blocarea venei care drenează ochiul (ocluzia venei retiniene). Medicul dumneavoastră v-ar putea recomanda un examen oftalmologic înainte de a lua Tafinlar în asociere cu trametinib și pe durata administrării. Medicul vă poate cere să opriți administrarea trametinib sau să vă recomande un control efectuat de un medic specialist, în cazul în care dezvoltați semne și simptome de vedere care includ:

- pierderea vederii
  - roșeață și iritație la nivelul ochilor
  - vedere cu puncte colorate
  - aură (vedeți contururi încețoșate în jurul obiectelor)
  - vedere încețoșată
- ➔ **Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale** dacă prezentați aceste simptome.

**Este extrem de important să contactați medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală imediat ce apar aceste simptome**, în special în cazul în care manifestați durere însoțită de roșeață la nivelul ochilor, care nu dispare imediat. Aceștia vă pot face o programare la un medic oftalmolog pentru o examinare completă.

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome multiple, cum ar fi febră, ganglioni limfatici umflați, vânătăi sau erupții pe piele, în același timp. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni în care sistemul imunitar produce prea multe celule care luptă împotriva infecțiilor, numite histiocite și limfocite, care pot provoca diverse simptome (limfohistiocitoză hemofagocitară), vezi pct. 2 (cu frecvență rară).

#### *Sindrom de liză tumorală*

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele simptome: greață, dificultăți în respirație, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, convulsii, urină cu aspect tulbure, scăderea cantității de urină eliminată și oboseală. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni care rezultă din descompunerea rapidă a celulelor canceroase, care la unele persoane poate fi letală (sindrom de liză tumorală sau SLT), vezi pct. 2 (cu frecvență necunoscută).

## **Reacții adverse posibile la pacienții cărora li se administrează Tafinlar în monoterapie**

### ***Reacții adverse pe care este posibil să le prezentați când luați Tafinlar singur sunt următoarele:***

#### *Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- Papilom (un tip de tumoră a pielii care, de obicei, nu este malignă)
- Scăderea poftei de mâncare
- Dureri de cap
- Tuse
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
- Diaree
- Îngroșarea straturilor exterioare ale pielii
- Căderea sau subțierea neobișnuită a părului
- Erupție trecătoare pe piele
- Roșeață sau umflături la nivelul palmelor, degetelor sau tălpilor (vezi „Modificări la nivelul pielii” de la începutul pct. 4)
- Durere articulară sau musculară, durere la nivelul mâinilor și picioarelor
- Febră (vezi „Febră” mai sus, la pct. 4)
- Lipsă de energie
- Frisoane
- Senzație de slăbiciune

#### *Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- Efecte la nivelul pielii, inclusiv carcinom celular cutanat scuamos (un tip de cancer al pielii), excrescențe similare negilor, papilom cutanat, creșteri sau leziuni necontrolate la nivelul pielii (carcinom celular bazal), piele uscată, mâncărime sau roșeață a pielii, porțiuni de piele îngroșată, aspră și cojită (keratoză actinică), leziuni la nivelul pielii, roșeață a pielii, sensibilitate crescută a pielii la lumina solară
- Constipație
- Afecțiune asemănătoare gripei
- Probleme la nivelul nervilor care pot produce durere, pierdere a sensibilității sau furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor și/sau slăbiciune musculară (neuropatie periferică)

#### *Reacții adverse care pot apărea la analizele de sânge*

- Niveluri scăzute de fosfat (hipofosfatemie) în sânge
- Creșterea cantității de zahăr din sânge (hiperglicemie)

#### *Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)*

- Melanom nou apărut
- Reacție alergică (hipersensibilitate)
- Inflamația ochiului (uveită, vezi „Probleme oculare” de la începutul pct. 4)
- Inflamația pancreasului (care cauzează dureri abdominale puternice)
- Inflamația stratului de țesut gras de sub piele (paniculită)
- Probleme ale rinichilor, insuficiență renală
- Inflamarea rinichilor
- Pete în relief pe piele sau ulceratii, dureroase, roșiatice până la purpuriu închis, care apar în special pe brațe, picioare, față și gât, însoțite de febră (semne de dermatoză neutrofilică febrilă acută)

## **Reacții adverse posibile la administrarea Tafinlar împreună cu trametinib**

Când luați Tafinlar și trametinib împreună, este posibil să prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, deși frecvența acestora se poate modifica (poate crește sau poate scădea).

De asemenea, puteți prezenta **reacțiile adverse suplimentare cauzate de administrarea trametinib** în același timp cu Tafinlar.

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil dacă prezentați oricare dintre aceste simptome – fie apărute pentru prima dată, fie agravate.

Vă rugăm, de asemenea, să citiți prospectul trametinib pentru detalii privind reacțiile adverse pe care le puteți avea când luați trametinib.

Reacțiile adverse pe care este posibil să le observați când luați Tafinlar administrat în asociere cu trametinib sunt următoarele:

*Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- Inflamația nasului și gâtului
- Apetit alimentar scăzut
- Durere de cap
- Amețeli
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Sângerări, în diverse zone ale corpului, care pot fi ușoare sau severe (hemoragie)
- Tuse
- Durere de stomac
- Constipație
- Diaree
- Senzație de rău (greață), stare de rău (vărsături)
- Erupții trecătoare pe piele, piele uscată, mâncărime, înroșirea pielii
- Durere de articulații, dureri musculare sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Spasme musculare
- Lipsă de energie, slăbiciune
- Frisoane
- Umflarea mâinilor sau picioarelor (edem periferic)
- Febră
- Afecțiuni asemănătoare gripei

*Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la analizele de sânge*

- Valori anormale ale ficatului la analizele de sânge

*Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- Infecție a aparatului urinar
- Efecte la nivelul pielii, inclusiv infectarea pielii (celulită), inflamarea foliculilor de păr de la nivelul pielii, tulburări la nivelul unghiilor, cum sunt modificări ale patului unghiilor, durere la nivelul unghiei, infectare și umflare a cuticulelor, erupții trecătoare pe piele cu vezicule cu puroi, carcinom celular cutanat scuamos (un tip de cancer de piele), papilom (un tip de tumoră a pielii care, de obicei, nu este malignă), excrescențe similare negilor, sensibilitate crescută a pielii la lumina solară (vezi și „Modificări la nivelul pielii” mai sus, la pct. 4)
- Deshidratare (niveluri scăzute de apă sau lichid), inflamația ochiului (uveită)
- Vedere încețoșată, probleme de vedere
- Inima pompează mai puțin eficient
- Tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- Umflarea localizată a țesuturilor
- Scurtarea respirației
- Gură uscată
- Durere sau ulcerări în interiorul gurii, inflamația mucoaselor
- Probleme similare acnee
- Îngroșarea stratului exterior al pielii (hiperkeratoză), pete de piele groasă, aspră sau cu cruste (keratoză actinică), piele crăpată sau fisurată
- Transpirație excesivă, transpirație în timpul nopții
- Căderea neobișnuită sau rădarea părului
- Durere și înroșire la nivelul mâinilor și picioarelor
- Inflamația stratului de țesut gras de sub piele (paniculită)
- Inflamația mucoaselor
- Umflarea feței
- Probleme la nivelul nervilor care pot produce durere, pierdere a sensibilității sau furnicături la nivelul mâinilor și picioarelor și/sau slăbiciune musculară (neuropatie periferică)
- Bătăi neregulate ale inimii (bloc atrioventricular)

*Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge*

- Număr scăzut de leucocite
- Scăderea numărului de hematii (anemie), trombocite (celule care ajută la coagularea sângelui) și a numărului unui tip de leucocite (leucopenie)
- Niveluri scăzute de sodiu (hiponatremie) sau de fosfat (hipofosfatemie) în sânge
- Creșterea cantității de zahăr din sânge
- Creșterea valorii creatin fosfokinazei, o enzimă care este eliberată, mai ales, la nivelul inimii, creierului și mușchilor scheletici
- Creșterea cantității anumitor substanțe (enzime) produse de ficat

*Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)*

- Apariția unui nou cancer al pielii (melanoma)
- Papilom cutanat
- Reacții alergice (hipersensibilitate)
- Modificări la nivelul ochilor, inclusiv umflarea ochilor cauzată de scurgerea de lichid (corioretinopatie), separarea membranei sensibile la lumină din partea din spate a ochiului (retină) de straturile care o susțin (desprindere retiniană) și umflare în jurul ochilor
- Ritm al inimii mai scăzut decât valoarea normală și/sau o scădere a ritmului inimii
- Inflamarea plămânilor (pneumonită)
- Inflamarea pancreasului
- Inflamație a intestinului (colită)
- Insuficiență renală
- Inflamarea rinichilor
- Boală inflamatorie care afectează, în principal, pielea, plămânii, ochii și ganglionii limfatici (sarcoidoză)
- Pete în relief pe piele sau ulceratii, dureroase, roșiatice până la purpuriu închis, care apar în special pe brațe, picioare, față și gât, însoțite de febră (semne de dermatoză neutrofilică febrilă acută)

*Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)*

- Un orificiu (perforație) la nivelul stomacului sau intestinului

*Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- Inflamația mușchiului inimii (miocardită) care poate duce la senzația de lipsă de aer, febră, palpitații și durere în piept
- Piele inflamată, care se descuamează (dermatită exfoliativă)

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Tafinlar**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Tafinlar**

- Substanța activă este dabrafenib. Fiecare capsulă conține mesilat de dabrafenib, echivalentul a dabrafenib 50 mg sau 75 mg.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal, oxid roșu de fer (E172), dioxid de titan (E171) și hipromeloză (E464). În plus, capsulele sunt inscripționate cu cerneală neagră, care conține oxid negru de fer (E172), shellac și propilenglicol.

### **Cum arată Tafinlar și conținutul ambalajului**

Tafinlar 50 mg capsule sunt de culoare roșu închis opac și sunt inscripționate cu „GS TEW” și „50 mg”

Tafinlar 75 mg capsule sunt de culoare roz închis opac și sunt inscripționate cu „GS LHF” și „75 mg”

Flacoanele sunt opace, din plastic, cu capace filetate din plastic.

Flacoanele includ, de asemenea, un agent deshidratant silicagel într-un recipient cilindric de mici dimensiuni. Agentul deshidratant trebuie păstrat în interiorul flaconului și nu trebuie înghițit.

Tafinlar 50 mg și 75 mg capsule sunt disponibile în ambalaje conținând 28 sau 120 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Germania

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

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Spania

Novartis Pharma GmbH  
Sophie-Germain-Strasse 10  
90443 Nürnberg  
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

#### **ANEXA IV**

### **CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **Concluzii științifice**

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru dabrafenib, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind riscul din literatura de specialitate și raportările spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, dispariția reacției adverse la oprirea administrării și/sau apariția reacției adverse la reluarea administrării și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație de cauzalitate între dabrafenib și probabilitatea de apariție a sindromului Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) asemănător uveitei reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la produs ale medicamentelor care conțin dabrafenib trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

### **Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață**

Pe baza concluziilor științifice pentru dabrafenib, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin dabrafenib este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.