

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tafinlar 50 mg твърди капсули

Tafinlar 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tafinlar 50 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа дабрафениб мезилат (dabrafenib mesilate), еквивалентен на 50 mg дабрафениб (dabrafenib).

Tafinlar 75 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа дабрафениб мезилат (dabrafenib mesilate), еквивалентен на 75 mg дабрафениб (dabrafenib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Tafinlar 50 mg твърди капсули

Непрозрачни, тъмночервени капсули с приблизителна дължина 18 mm, с отпечатани надписи „GS TEW“ и „50 mg“.

Tafinlar 75 mg твърди капсули

Непрозрачни, тъмнорозови капсули с приблизителна дължина 19 mm, с отпечатани надписи „GS LHF“ и „75 mg“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Меланом

Дабрафениб е показан като монотерапия или в комбинация с траметиниб за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация (вж. точки 4.4 и 5.1).

Адювантна терапия на меланом

Дабрафениб в комбинация с траметиниб е показан като адювантна терапия при възрастни пациенти с меланом Стадий III с BRAF V600 мутация, след пълна резекция.

Недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК)

Дабрафениб е показан в комбинация с траметиниб за лечение на възрастни пациенти с авансирал недребноклетъчен белодробен карцином с BRAF V600 мутация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с дабрафениб трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар специалист с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Преди да приемат дабрафениб, пациентите трябва да имат положителен резултат за наличие на BRAF V600 мутация в тумора, потвърден чрез валидиран тест.

Ефикасността и безопасността на дабрафениб не са установени при пациенти с див тип BRAF меланом или див тип BRAF НДКБК. Поради това дабрафениб не трябва да се използва при пациенти с див тип BRAF меланом или див тип BRAF НДКБК (вж. точки 4.4 и 5.1).

Дозировка

Препоръчителната доза дабрафениб, приложен като монотерапия или в комбинация с траметиниб, е 150 mg (две капсули от 75 mg) два пъти дневно (съответстваща на обща дневна доза от 300 mg). Препоръчителната доза траметиниб, когато се прилага в комбинация с дабрафениб, е 2 mg веднъж дневно.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи, докато пациентът спре да се повлиява или до развитието на неприемлива токсичност (вж. Таблица 2). При адювантна терапия на меланом пациентите трябва да бъдат лекувани в продължение на 12 месеца, освен ако не настъпи рецидив на заболяването или неприемлива токсичност.

Пропуснати дози

В случай, че се пропусне доза дабрафениб, тя не трябва бъде приемана, ако остават по-малко от 6 часа до приема на следващата доза по схема.

Ако се пропусне доза траметиниб, при прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб, пропуснатата доза траметиниб трябва да се приеме само ако времето до следващата доза е повече от 12 часа.

Коригиране на дозата

За ефективно коригиране на дозата при нужда, дабрафениб се предлага в капсули с различно количество на активното вещество – 50 mg и 75 mg.

Овладеяването на нежелани лекарствени реакции може да наложи временно прекъсване на лечението, намаляване на дозата или преустановяване на лечението (вж. Таблицы 1 и 2).

Не се препоръчва коригиране на дозата или временно прекъсване на лечението при развитие на кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК) или новопоявил се първичен меланом, като нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.4).

Не се изисква коригиране на дозата при наличие на увеит, докато прилагането на ефективно локално лечение е в състояние да контролира очното възпаление. Ако увеитът не се повлиява от локална терапия, спрете временно лечението с дабрафениб, докато очното възпаление отmine, след което започнете отново лечението с дабрафениб с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска (вж. точка 4.4).

Препоръчителните нива на намаляване на дозата и препоръките за промяна на дозата са дадени съответно в Таблицы 1 и 2.

Таблица 1 Препоръчителни нива на намаляване на дозата

| Дозово ниво | Доза дабрафениб Прилаган като монотерапия или в комбинация с траметиниб | Доза траметиниб* Само при приложение в комбинация с дабрафениб |
|----------------------------|--|---|
| Начална доза | 150 mg два пъти дневно | 2 mg веднъж дневно |
| Първо намаляване на дозата | 100 mg два пъти дневно | 1,5 mg веднъж дневно |
| Второ намаляване на дозата | 75 mg два пъти дневно | 1 mg веднъж дневно |
| Трето намаляване на дозата | 50 mg два пъти дневно | 1 mg веднъж дневно |

Не се препоръчва намаляване на дозата на дабрафениб под 50 mg два пъти дневно, прилаган като монотерапия или в комбинация с траметиниб. Не се препоръчва намаляване на дозата на траметиниб под 1 mg веднъж дневно, прилаган в комбинация с дабрафениб.

*За указания относно лечението с траметиниб като монотерапия, моля обърнете се към КХП на траметиниб „Дозировка и начин на приложение“.

Таблица 2 Схема на промяна на дозата въз основа на степента на всяко нежелано събитие (НС) (с изключение на пирексия)

| Степен (СТС-АЕ)* | Препоръчителна промяна на дозата на дабрафениб Прилаган като монотерапия или в комбинация с траметиниб |
|------------------------------------|---|
| Степен 1 или Степен 2 (поносими) | Лечението да се продължи и проследяването да е според клиничните показания. |
| Степен 2 (непоносими) или Степен 3 | Временно да се прекъсне лечението до достигане на Степен на токсичност 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска. |
| Степен 4 | Лечението да се преустанови окончателно или да се прекъсне временно до достигане на Степен 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска. |

*Интензитетът на клиничните нежелани събития се степенува според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) (СТС-АЕ) версия 4.0.

При ефективно овладяване на нежеланите лекарствени реакции може да се обмисли повишаване на дозата по същата стъпаловидна схема, която се използва за намаляване. Дозата на дабрафениб не трябва да надвишава 150 mg два пъти дневно.

Пирексия

Ако температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$, лечението трябва да се прекрати (при дабрафениб, прилаган като монотерапия, както и при дабрафениб заедно с траметиниб, приложени в комбинация). В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. В случаите, когато прилагането на антипиретици е недостатъчно, трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на инфекция и ако е необходимо да бъдат лекувани в съответствие с местната практика (вж. точка 4.4). Употребата на дабрафениб или на дабрафениб и траметиниб, приложени в комбинация, трябва да се поднови, ако при пациента липсват симптоми в рамките на поне 24 часа: 1) при същото дозово ниво или 2) с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска, в случай че пирексията възниква отново и/или е придружена от други тежки симптоми, включително дехидратация, хипотония или бъбречна недостатъчност.

Ако възникне токсичност, свързана с лечението, при прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб, то тогава е необходимо едновременно намаляване на дозата и на двата продукта, прекъсване на лечението или спиране на лечението. Изключенията, при които е необходимо намаляване на дозата само на единия от двата продукта, са подробно описани по-долу при увеит, позитивни за RAS мутация некожни злокачествени заболявания (свързани предимно с дабрафениб), намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ), оклузия на ретинална вена (ОРВ), отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР) и интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит (свързани предимно с траметиниб).

Изключения при коригирането на дозата (когато се намалява дозата само на единия от двата продукта) при избрани нежелани реакции

Увеит

Не се изисква коригиране на дозата при наличие на увеит, докато прилагането на ефективно локално лечение е в състояние да контролира очното възпаление. Ако увеитът не се повлиява от локална терапия, лечението с дабрафениб трябва временно да се спре, докато очното възпаление отmine, след което лечението с дабрафениб трябва да се започне отново с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.4).

Позитивни за RAS мутация некожни злокачествени заболявания

Трябва да се преценят ползите и рисковете преди да се продължи лечението с дабрафениб при пациенти с некожни злокачествени заболявания, които имат RAS мутация. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб.

Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF)/Левокамерна дисфункция

Ако дабрафениб се прилага в комбинация с траметиниб и имат асимптоматично, абсолютно понижаване >10% на LVEF, в сравнение с изходните стойности и фракцията на изтласкване е под долната граница на установената норма (ДГН), моля обърнете се към КХП на траметиниб (вж. точка 4.2) за указанията относно промяната на дозата на траметиниб. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб.

Оклузия на ретиналната вена (ОРВ) и отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР)

Ако пациентите съобщят за новопоявили се зрителни нарушения, като намалено централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрението по всяко време, докато са на лечение с дабрафениб и траметиниб, моля обърнете се към КХП на траметиниб (вж. точка 4.2) за указанията за промяна на дозата на траметиниб. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб при потвърдени случаи на ОРВ или ОПЕР.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

При пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб, със съмнение за интерстициална белодробна болест или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки като кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, на които предстои провеждане на клинични изследвания, моля обърнете се към КХП на траметиниб (вж. точка 4.2) за указанията за промяна на дозата на траметиниб. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб при наличие на ИББ или пневмонит.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено тежко бъбречно увреждане. Няма клинични данни при пациенти с тежко бъбречно увреждане и не може да се определи потенциалната нужда от промяна на дозата (вж. точка 5.2). Дабрафениб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с траметиниб.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Няма клинични данни при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане и не може да се определи потенциалната нужда от промяна на дозата (вж. точка 5.2). Тъй като основните пътища на елиминиране на дабрафениб и неговите метаболити са чернодробния метаболизъм и жлъчната секреция, пациентите с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане може да имат повишена експозиция. Дабрафениб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено тежко и тежко чернодробно увреждане, когато се прилага като монотерапия или в комбинация с траметиниб.

Специални популации

Пациенти от неевропейска раса

Не са събрани достатъчно данни относно безопасността и ефикасността на дабрафениб при пациенти от неевропейската раса. Популационният фармакокинетичен анализ не показва значима разлика във фармакокинетиката на дабрафениб между азиатците и пациентите от европейската раса. Не е необходимо коригиране на дозата на дабрафениб при азиатци.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на началната доза при пациенти на възраст >65 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на дабрафениб при деца и юноши (<18 години) все още не са установени. Липсват клинични данни. Проучвания при млади животни са показали нежелани лекарствени реакции на дабрафениб, които не са наблюдавани при възрастни животни (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

Tafinlar е за перорално приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода. Капсулите не трябва да се дъвчат или отварят и не трябва да се смесват с храна или течности поради химичната нестабилност на дабрафениб.

Препоръчва се дозите дабрафениб да се приемат по едно и също време всеки ден, като се остави интервал от приблизително 12 часа между двата приема. Когато дабрафениб и траметиниб се приемат в комбинация, дозата траметиниб трябва да се приема по едно и също време всеки ден или със сутрешната или с вечерната доза дабрафениб.

Дабрафениб трябва да се приема поне един час преди или поне 2 часа след нахранване.

Ако пациентът повърне след прием на дабрафениб, не трябва да приема нова доза, а трябва да изчака до следващата доза по схема.

Моля, обърнете се към КХП на траметиниб за информация относно начина на приложение, когато се прилага в комбинация с дабрафениб.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато дабрафениб се прилага в комбинация с траметиниб, е необходима справка с КХП на траметиниб, преди започване на лечението. За допълнителна информация относно предупрежденията и предпазните мерки, свързани с лечението с траметиниб, моля обърнете се към КХП на траметиниб.

Изследване на BRAF V600

Ефикасността и безопасността на дабрафениб не са установени при пациенти с див тип BRAF меланом или див тип BRAF НДКБК, поради което дабрафениб не трябва да се прилага при пациенти с див тип BRAF меланом или див тип BRAF НДКБК (вж. точки 4.2 и 5.1).

Дабрафениб в комбинация с траметиниб при пациенти с меланом с прогресия на заболяването при предшестващо лечение с BRAF инхибитор

Има ограничени данни при пациенти, приемащи комбинацията траметиниб с дабрафениб, с прогресия на заболяването при предшестващо лечение с BRAF инхибитор. Тези данни показват, че ефикасността на комбинацията ще бъде по-ниска при тези пациенти (вж. точка 5.1). По тази причина трябва да се обсъдят и други варианти за лечение в тази, лекувана с BRAF инхибитор популация, преди да се започне лечение с комбинацията. Последниците от лечението след прогресия на заболяването в хода на терапия с BRAF инхибитор не са установени.

Новопоявили се злокачествени заболявания

При прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб могат да възникнат нови злокачествени заболявания, кожни и некожни.

Кожни злокачествени заболявания

Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)

Има съобщения за случаи на кСКК (включително кератоакантом) при пациенти, лекувани с дабрафениб самостоятелно или в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания фаза III MEK115306 и MEK116513 при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом, кСКК възниква при 10% (22/211) от пациентите, приемащи дабрафениб като монотерапия и при 18%(63/349) от пациентите, приемащи съответно вемурафениб като монотерапия. В интегрираната популация за безопасност на пациенти с метастазирал меланом и авансирал НДКБК, кСКК възниква при 2% (19/1076) от пациентите, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб. Медианата на времето до диагностициране на първата поява на кСКК в проучване MEK115306 е 223 дни (диапазон 56 до 510 дни) в рамките на комбинирана терапия и 60 дни (диапазон 9 до 653 дни) в рамките на монотерапия с дабрафениб. В проучването фаза III BRF115532 (COMBI-AD) при адювантно лечение на меланом, кСКК възниква при 1% (6/435) от пациентите, получаващи дабрафениб в комбинация с траметиниб спрямо 1% (5/432) от пациентите, получаващи плацебо. В проучването при адювантна терапия медианата на времето до първата поява на кСКК е приблизително 18 седмици в рамките на комбинирана терапия и 33 седмици в плацебо рамките.

Препоръчва се да се направи кожен преглед преди започване на лечение с дабрафениб, всеки месец по време на лечението и до 6 месеца след лечение, за кСКК. Проследяването трябва да продължи 6 месеца след приключване на лечението с дабрафениб или до започване на друга антинеопластична терапия.

Откритите кСКК трябва да се ексцизират и лечението с дабрафениб или, ако се приема в комбинация, дабрафениб и траметиниб, трябва да се продължи без корекция на дозата. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да уведомят незабавно своя лекар при развитие на нови лезии.

Новопоявил се първичен меланом

Има съобщения за новопоявили се първични меланомы по време на клиничните изпитвания при пациенти, лекувани с дабрафениб. В клиничните изпитвания при неоперабилен или метастазирал меланом тези случаи са били установени през първите 5 месеца от лечението с дабрафениб като монотерапия. Случаите на новопоявил се първичен меланом могат да бъдат лекувани с ексцизия и не налагат промяна на лечението. Проследяването за кожни лезии трябва да се извършва, както е посочено за кСКК.

Некожни злокачествени заболявания

In vitro експерименти са показали парадоксална активация на сигнализацията чрез митоген активирана протеинкиназа (MAP киназа) в BRAF див тип клетки с RAS мутации при експозиция на BRAF инхибитори. Това може да доведе до повишен риск от некожни злокачествени заболявания при експозиция на дабрафениб (вж. точка 4.8) при наличие на RAS мутации. В клиничните изпитвания има съобщения за RAS-свързани злокачествени заболявания, както с друг BRAF инхибитор (хронична миеломоноцитна левкемия и некожен СКК на главата и шията), така и с монотерапия на дабрафениб (аденокарцином на панкреаса, аденокарцином на жлъчните пътища) и с дабрафениб в комбинация с MEK инхибитор, траметиниб (колоректален карцином, карцином на панкреаса).

Преди започване на лечението пациентите трябва да се подложат на преглед на главата и шията, състоящ се поне от визуално инспектиране на устната лигавица и палпация на лимфните възли, както и компютърно-томографско изследване (КТ) на гърдите/корема. По време на лечението пациентите трябва да се проследяват според клиничното състояние, което може да включва преглед на главата и шията на всеки 3 месеца и КТ скенер на гърдите/корема на всеки 6 месеца. Препоръчват се анален преглед и преглед на тазовите органи преди започване на лечението и след края на лечението, или когато е клинично показано. Пълна кръвна картина и биохимични изследвания на кръвта трябва да се правят по клинични показания.

Ползите и рисковете трябва внимателно да се обмислят преди прилагането на дабрафениб при пациенти с предшестващо или съпътстващо злокачествено заболяване, свързано с RAS мутации. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб.

След преустановяване на лечението с дабрафениб, проследяването за некожно вторично/рецидивиращо злокачествено заболяване трябва да продължи до 6 месеца или до започване на друга антинеопластична терапия. Патологичните находки трябва да се овладяват според клиничната практика.

Кръвоизлив

Хеморагични събития, включително значителни хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход, са настъпвали при пациенти, приемащи комбинацията дабрафениб с траметиниб (вж. точка 4.8). Моля, обърнете се към КХП на траметиниб (вж. точка 4.4) за допълнителна информация.

Зрително увреждане

В клиничните изпитвания са съобщавани очни реакции, включително увеит, иридоциклит и ирит при пациенти, лекувани с дабрафениб като монотерапия или в комбинация с траметиниб. Докато са на лечение, пациентите трябва да се проследяват рутинно за признаци и симптоми на зрително нарушение (като промяна в зрението, фотофобия и болка в очите).

Не се изисква коригиране на дозата, докато прилагането на ефективно локално лечение е в състояние да контролира очното възпаление. Ако увеитът не се повлиява от локална терапия, спрете временно лечението с дабрафениб, докато очното възпаление отmine, след което започнете отново лечението с дабрафениб с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб, след диагностициране на увеит.

При прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб могат да възникнат ОПЕР и ОРВ. Моля, обърнете се към КХП на траметиниб (вж. точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб, при диагностициране на ОРВ или ОПЕР.

Пирексия

В клиничните изпитвания с дабрафениб, прилаган като монотерапия и в комбинация с траметиниб, се съобщава за повишена температура (вж. точка 4.8). При 1% от пациентите в клинични изпитвания с дабрафениб, прилаган като монотерапия, са установени събития на сериозен неинфекциозен фебрилитет, определен като повишена температура, придружена от тежко втрисане, дехидратация, хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност от преренален произход при лица с нормална бъбречна функция на изходно ниво (вж. точка 4.8). Началото на тези събития на сериозен неинфекциозен фебрилитет обикновено е било в рамките на първия месец от прилагането на дабрафениб като монотерапия. Пациентите със събития на сериозен неинфекциозен фебрилитет са отговорили добре на временно прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата и поддържаща терапия.

Честотата и тежестта на пирексията са повишени при комбинирана терапия. В рамките на комбинирана терапия в проучване MEK115306 при пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом пирексия се съобщава при 57% (119/209) от пациентите, като при 7% е Степен 3, спрямо рамките на монотерапия с дабрафениб, където 33% (69/211) от пациентите съобщават за пирексия, 2% Степен 3. В проучването фаза II BRF113928 при пациенти с авансирал НДКБК честотата и тежестта на пирексията леко се повишават при прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб (48%, 3% Степен 3) спрямо приложението на дабрафениб като монотерапия (39%, 2% Степен 3). В проучването фаза III BRF115532 при адювантно лечение на меланом, честотата и тежестта на пирексията са били по-високи в рамките на дабрафениб в комбинация с траметиниб (67%, 6% Степен 3/4) спрямо плацебо рамките (15%, <1% Степен 3).

При пациентите с неоперабилен или метастазирал меланом, които приемат дабрафениб в комбинация с траметиниб и получат пирексия, приблизително половината от случаите на първа изява са се случили в рамките на първия месец от терапията и приблизително една трета от пациентите са имали 3 или повече събития.

Лечението (с дабрафениб, прилаган като монотерапия, както и при дабрафениб заедно с траметиниб, приложени в комбинация) трябва да бъде прекъснато, ако температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (вж. точка 5.1). В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди в тези случаи, в които прилагането на антипиретиците е недостатъчно. Пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на признаци и симптоми на инфекция. Лечението може да се поднови при спадане на температурата. Ако температурата е свързана с други сериозни признаци или симптоми, лечението трябва да се поднови при намалена доза, след спадане на температурата и според клиничните показания (вж. точка 4.2).

Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF)/Левокамерна дисфункция

При прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб се съобщава, че траметиниб понижава LVEF (вж. точка 4.8). Моля обърнете се към КХП на траметиниб за допълнителна информация (вж. точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб.

Бъбречна недостатъчност

Бъбречна недостатъчност е установена при <1% от пациентите, лекувани с дабрафениб самостоятелно и при ≤1% от пациентите, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Наблюдаваните случаи като цяло са били свързани с пирексия и дехидратация, и са се повлияли добре от спиране на лечението и общите поддържащи мерки. Съобщава се за случаи на грануломатозен нефрит (вж. точка 4.8). При пациентите трябва редовно да се проследява нивото на серумния креатинин по време на лечението. При повишаване на креатинина може да се наложи спиране на лечението в зависимост от клиничните показания. Дабрафениб не е проучван при пациенти с бъбречна недостатъчност (дефинирана като креатинин >1,5 x ГГН), поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробни събития

В клинични изпитвания с дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб, са съобщавани чернодробни нежелани реакции (вж. точка 4.8). Препоръчва се при пациентите на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб, да се проследява чернодробната функция на всеки четири седмици за 6 месеца след започване на лечение с траметиниб. Проследяването на чернодробната функция след това може да продължи според клиничните показания. Моля обърнете се към КХП на траметиниб за допълнителна информация.

Хипертония

Повишаване на кръвното налягане, свързано с дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб, е съобщавано при пациенти със или без предшестваща хипертония (вж. точка 4.8). Моля обърнете се към КХП на траметиниб за допълнителна информация.

Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

В клиничните изпитвания с дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб се съобщава за случаи на пневмонит и ИББ. Моля обърнете се към КХП на траметиниб, точка 4.4 за допълнителна информация. Ако дабрафениб се прилага в комбинация с траметиниб, то тогава лечението с дабрафениб може да продължи в същата доза.

Обрив

В клиничните изпитвания обрив се наблюдава при около 24% от пациентите, при прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). По-голяма част от тези случаи са Степен 1 или 2 и не са налагали прекъсване на приема или намаляване на дозата. Моля обърнете се към КХП на траметиниб, точка 4.4, за допълнителна информация.

Рабдомиолиза

Рабдомиолиза е съобщавана при пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). Моля обърнете се към КХП на траметиниб, точка 4.4, за допълнителна информация.

Панкреатит

Панкреатит е съобщаван при <1% от пациентите, лекувани с дабрафениб като монотерапия или в комбинация с траметиниб, в клиничните изпитвания за неоперабилен или метастазирал меланом и при около 4% от пациентите, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб, в клиничното изпитване за НДКБК. Един от случаите се е развил на първия ден от приема на дабрафениб от пациент с метастазирал меланом и се е развил отново при повторно започване на лечението с по-ниска доза. В изпитването за адювантно лечение на меланом, за панкреатит се съобщава при <1% (1/435) от пациентите, получаващи дабрафениб в комбинация с траметиниб и при нито един от пациентите, получаващи плацебо. Необяснимата коремна болка трябва бързо да се изследва с измерване на серумните амилаза и липаза. Пациентите трябва да се проследяват с повишено внимание при повторно започване на лечение с дабрафениб след епизод на панкреатит.

Дълбока венозна тромбоза/Белодробен емболизъм

При прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб е възможно да възникнат белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза. Ако пациентите получат симптоми на белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза, като задух, болка в гърдите или подуване на ръка или крак, трябва незабавно да потърсят медицинска помощ. Необходимо е окончателно спиране на приема на траметиниб и дабрафениб при поява на животозастрашаващ белодробен емболизъм.

Тежки кожни нежелани реакции

Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход по време на лечението с комбинацията дабрафениб/траметиниб. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите и да бъдат внимателно проследявани за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи SCARs, приемът на дабрафениб и траметиниб трябва да се прекрати.

Стомашно-чревни нарушения

Съобщава се за случаи на колит и стомашно-чревна перфорация, включително с летален изход, при пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). Моля, обърнете се към КХП на траметиниб за допълнителна информация (вж. точка 4.4).

Саркоидоза

Съобщени са случаи на саркоидоза при пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб, която засяга основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли. В повечето случаи лечението с дабрафениб и траметиниб е продължено. В случай на диагностициране на саркоидоза трябва да се обмисли съответно лечение. Важно е саркоидозата да не се тълкува погрешно като прогресия на заболяването.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) при пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Необходимо е повишено внимание, когато дабрафениб се прилага в комбинация с траметиниб. Ако HLH бъде потвърдена, приложението на дабрафениб и траметиниб трябва да се спре и да се започне лечение за HLH.

Ефекти на други лекарствени продукти върху дабрафениб

Дабрафениб е субстрат на CYP2C8 и CYP3A4. Мощни индуктори на тези ензими трябва да се избягват, когато е възможно, тъй като те може да понижат ефикасността на дабрафениб (вж. точка 4.5).

Ефекти на дабрафениб върху други лекарствени продукти

Дабрафениб е индуктор на метаболизиращи ензими, което може да доведе до загуба на ефикасност на много от често използваните лекарствени продукти (вж. примерите в точка 4.5). Поради това е изключително важно да се направи преглед на лекарствата, които приема пациентът (drug utilisation review, DUR) при започване на лечение с дабрафениб. Съпътстващо приложение на дабрафениб с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на някои метаболизиращи ензими или транспортери (вж. точка 4.5), като цяло трябва да се избягва, ако не е възможно да се проследи ефикасността и да се коригира дозата.

Съпътстващото приложение на дабрафениб с варфарин води до понижена експозиция на варфарин. Необходимо е повишено внимание и се препоръчва допълнително проследяване на INR (Международно нормализирано съотношение), при съпътстващо приложение на дабрафениб с варфарин, както и при спиране на лечението с дабрафениб (вж. точка 4.5).

Съпътстващото приложение на дабрафениб с дигоксин може да доведе до понижена експозиция на дигоксин. Необходимо е повишено внимание и се препоръчва допълнително проследяване на дигоксина, когато дигоксин (субстрат на транспортер) се прилага съпътстващо с дабрафениб, както и при спиране на лечението с дабрафениб (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху дабрафениб

Дабрафениб е субстрат на метаболизиращите ензими CYP2C8 и CYP3A4, а активните метаболити хидроксидабрафениб и дезметилдабрафениб са субстрати на CYP3A4. Поради това лекарствени продукти, които са мощни инхибитори или индуктори на CYP2C8 или CYP3A4, могат да доведат съответно до повишаване или понижаване на концентрациите на дабрафениб. Трябва да се обмисли приложение на алтернативни средства по време на лечение с дабрафениб, когато това е възможно. Едновременното приложение на мощни инхибитори (напр. кетоконазол, гемфиброзил, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, саквинавир, телитромицин, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир) с дабрафениб трябва да става с повишено внимание. Едновременното приложение на дабрафениб с мощни индуктори на CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) трябва да се избягва.

Приложение на кетоконазол (инхибитор на CYP3A4) 400 mg веднъж дневно с дабрафениб 75 mg два пъти дневно води до повишаване на AUC на дабрафениб със 71% и до повишаване на C_{max} на дабрафениб с 33% в сравнение с приложение само на дабрафениб 75 mg два пъти дневно. Едновременното приложение води до повишаване на AUC на хидрокси- и дезметилдабрафениб (повишаване съответно с 82% и 68%). За карбоксидабрафениб е наблюдавано понижаване на AUC с 16%.

Приложение на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8) 600 mg два пъти дневно с дабрафениб 75 mg два пъти дневно води до повишаване на AUC на дабрафениб с 47%, но не води до промяна в C_{max} на дабрафениб в сравнение с приложение само на дабрафениб 75 mg два пъти дневно. Гемфиброзил не е имал клинично значим ефект върху системната експозиция на метаболитите на дабрафениб ($\leq 13\%$).

Приложението на рифампин (индуктор на CYP3A4/CYP2C8) 600 mg веднъж дневно с дабрафениб 150 mg два пъти дневно, води до намаляване на C_{max} (27%) и AUC (34%) на дабрафениб при многократно приложение. Не се установява съответна промяна в AUC на хидрокси-дабрафениб. Има увеличаване със 73% на AUC на карбокси-дабрафениб и понижаване с 30% на AUC на дезметил-дабрафениб.

Едновременното приложение на многократни дози дабрафениб 150 mg два пъти дневно и рН-повишаващото средство рабепразол 40 mg веднъж дневно води до 3% увеличаване на AUC и 12% намаляване на C_{max} на дабрафениб. Тези промени в AUC и C_{max} не се считат за клинично значими. Не се очаква лекарствени продукти, които променят рН на горния гастроинтестинален (ГИ) тракт (напр. инхибитори на протонната помпа, H_2 -рецепторни антагонисти, антиациди) да понижат бионаличността на дабрафениб.

Ефекти на дабрафениб върху други лекарствени продукти

Дабрафениб е ензимен индуктор и повишава синтезата на лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP3A4, CYP2Cs и CYP2B6, и може да повиши синтезата на транспортери. Това води до намалени плазмени нива на лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими, като може да се засегне и транспорта на някои лекарствени продукти. Намаляването на плазмените концентрации може да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект на тези лекарствени продукти. Съществува и риск от повишено образуване на активни метаболити на тези лекарствени продукти. Ензимите, които може да се индуцират, включват CYP3A в черния дроб и червата, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и UGTs (глюкуронид-конюгиращи ензими). Транспортният протеин Pgp може също да се индуцира, както и някои други транспортери, като MRP-2. Индукцията на OATP1B1/1B3 и BCRP е малко вероятна въз основа на наблюденията от клинично проучване с розувастатин.

In vitro дабрафениб води до дозозависимо повишаване на CYP2B6 и CYP3A4. В клинично проучване за лекарствени взаимодействия C_{max} и AUC на перорален мидазолам (субстрат на CYP3A4) са се понижали съответно с 47% и 65% при едновременно многократно приложение на дабрафениб.

Приложение на дабрафениб 150 mg два пъти дневно и варфарин води до понижаване на AUC на S- и R- варфарин съответно с 37% и 33% в сравнение с приложение само на варфарин. C_{max} на S- и R- варфарин се повишават с 18% и 19%.

Очакват се взаимодействия с много лекарствени продукти, които се елиминират чрез метаболизиране или активен транспорт. Ако терапевтичният им ефект е от голямо значение за пациента и е трудно да се коригира дозата въз основа на проследяване на ефикасността и плазмените концентрации, тези лекарствени продукти трябва да се избягват или да се прилагат с повишено внимание. Предполага се, че рискът от увреждане на черния дроб след прием на парацетамол е по-висок при пациенти, които са на съпътстващо лечение с ензимни индуктори.

Очаква се броят на лекарствените продукти, които се повлияват от дабрафениб, да е голям, въпреки че степента на взаимодействие ще е различна за различните продукти. Групите лекарствени продукти, които могат да бъдат засегнати включват, но без да се ограничават до:

- Аналгетици (напр. фентанил, метадон)
- Антибиотици (напр. кларитромицин, доксициклин)
- Противоракови средства (напр. кабазитаксел)
- Антикоагуланти (напр. аценокумарол, варфарин, вж. точка 4.4)
- Антиепилептици (напр. карбамазепин, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Антипсихотици (напр. халоперидол)
- Блокери на калциевите канали (напр. дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин, вж. точка 4.4)
- Кортикостероиди (напр. дексаметазон, метилпреднизолон)
- Противовирусни лекарства за лечение на HIV (напр. ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, ефавиренц, фозампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)
- Хормонални контрацептиви (вж. точка 4.6)
- Хипнотици (напр. диазепам, мидазолам, золпидем)
- Имуносупресори (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)
- Статини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. аторвастатин, симвастатин)

Индукционният ефект е най-вероятно да се прояви след 3 дни на многократен прием на дабрафениб. При спиране на приема на дабрафениб изчезването на индукционния ефект е постепенно и концентрациите на чувствителните субстрати на CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, UDP глюкуронозил трансферазата (UGT) и транспортерите (напр. Pgp или MRP-2) може да се повишат. Пациентите трябва да се проследяват за токсичност и може да се наложи коригиране на дозата на тези средства.

In vitro, дабрафениб е инхибитор на CYP3A4 по механизъм на действие. Поради това, може да се наблюдава преходно инхибиране на CYP3A4 през първите няколко дни на лечението.

Ефекти на дабрафениб върху лекарствените транспортни системи

Дабрафениб е *in vitro* инхибитор на човешкия полипептид, транспортиращ органични аниони (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 и BCRP. При едновременно приложение на единична доза розувастатин (субстрат на OATP1B1, OATP1B3 и BCRP) с многократно приложен дабрафениб 150 mg два пъти дневно при 16 пациенти, C_{max} на розувастатин се повишава 2,6 пъти, докато AUC се променя минимално (повишава се със 7%). Повишаването на C_{max} на розувастатин е малко вероятно да има клинично значение.

Комбинация с траметиниб

Многократното едновременно прилагане на траметиниб 2 mg веднъж дневно и дабрафениб 150 mg два пъти дневно не води до клинично значими промени в C_{max} и AUC на траметиниб или дабрафениб, с повишаване съответно с 16 и 23% на C_{max} and AUC на дабрафениб. Очаква се слабо понижение на бионаличността на траметиниб, съответстващо на 12% понижение в AUC при прилагане на траметиниб в комбинация с дабрафениб, CYP3A4 индуктор, като се използва популационен фармакокинетичен анализ.

Когато дабрафениб се прилага в комбинация с траметиниб, обърнете се към указанията за лекарствените взаимодействия на продуктите, описани в точки 4.4 и 4.5 на КХП на дабрафениб и траметиниб.

Ефект на храната върху дабрафениб

Пациентите трябва да приемат дабрафениб като монотерапия или в комбинация с траметиниб най-малко един час преди или два часа след хранене, поради влиянието на храната върху абсорбцията на дабрафениб (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 седмици след спиране на дабрафениб и 16 седмици след приема на последната доза траметиниб, когато се прилага в комбинация с дабрафениб. Дабрафениб може да намали ефикасността на пероралните или на другите системни хормонални контрацептиви, поради което трябва да се използват ефективни алтернативни методи на контрацепция (вж. точка 4.5).

Бременност

Няма данни за употребата на дабрафениб при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност и токсичност за ембриофеталното развитие, включително тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Дабрафениб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза за майката надхвърля евентуалния риск за плода. Ако пациентката забременее по време на лечение с дабрафениб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Моля обърнете се към КХП на траметиниб (вж. точка 4.6), когато се прилага в комбинация с траметиниб.

Кърмене

Не е известно дали дабрафениб се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарствени продукти се екскретират в кърмата, не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови лечението с дабрафениб, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма данни за хора при прилагане на дабрафениб като монотерапия или в комбинация с траметиниб. Дабрафениб може да увреди фертилитета при мъже и жени, тъй като при животни са наблюдавани нежелани реакции върху женските и мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3). Пациентите мъже, приемащи дабрафениб като монотерапия или в комбинация с траметиниб, трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от увреждане на сперматогенезата, което може да е необратимо. Моля вижте КХП на траметиниб (вж. точка 4.6), когато се прилага в комбинация с траметиниб.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дабрафениб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При определяне на способността за извършване на задачи, които изискват преценка, моторни и когнитивни умения, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на дабрафениб. Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможността тези дейности да се повлияят от умора или проблеми с очите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на дабрафениб, прилаган като монотерапия, се основава на данните от интегрираната популация за безопасност от пет клинични изпитвания, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 и BRF112680, които включват 578 пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация на лечение с дабрафениб 150 mg два пъти дневно. Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 15\%$), съобщени при дабрафениб, са били хиперкератоза, главоболие, пирексия, артралгия, умора, гадене, папилом, алоpecia, обрив и повръщане.

Безопасността на дабрафениб в комбинация с траметиниб е оценена в интегрирана популация за безопасност от 1076 пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация, меланом Стадий III с BRAF V600 мутация, след пълна резекция (адювантна терапия), и авансирал НДКБК, лекувани с дабрафениб 150 mg два пъти дневно и траметиниб 2 mg веднъж дневно. От тези пациенти, 559 са били лекувани с комбинацията за меланом с BRAF V600 мутация в две рандомизирани клинични изпитвания фаза III MEK115306 (COMBI-d) и MEK116513 (COMBI-v), 435 са били лекувани с комбинацията като адювантна терапия при меланом Стадий III с BRAF V600 мутация, след пълна резекция в рандомизирано проучване фаза III BRF115532 (COMBI-AD), а 82 са били лекувани с комбинацията за НДКБК с BRAF V600 мутация в нерандомизирано проучване с няколко кохорти, фаза II BRF113928 (вж. точка 5.1).

Най-честите нежелани реакции (честота $\geq 20\%$) за дабрафениб в комбинация с траметиниб са били: пирексия, умора, гадене, треска, главоболие, диария, повръщане, артралгия и обрив.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, свързани с дабрафениб, получени от клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение, са представени в табличен вид по-долу - при монотерапия с дабрафениб (таблица 3) и при комбинацията дабрафениб с траметиниб (таблица 4). Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органен клас съгласно MedDRA и по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Нежелани реакции при монотерапия с дабрафениб

| Системо-органен клас | Честота (всички степени) | Нежелани реакции |
|--|--------------------------|--|
| Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | Много чести | Папилом |
| | Чести | Кожен сквамозноклетъчен карцином |
| | | Себорейна кератоза |
| | | Акрохордон (фиброепителен полип) |
| Нечести | Базалноклетъчен карцином | |
| Нарушения на имунната система | Нечести | Новопоявил се първичен меланом |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Свръхчувствителност |
| | Чести | Намален апетит |
| | | Хипофосфатемия |
| | | Хипергликемия |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Главоболие |
| Нарушения на очите | Нечести | Увеит |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Много чести | Кашлица |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Гадене |
| | | Повръщане |
| | | Диария |
| | Чести | Констипация |
| Нечести | Панкреатит | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Хиперкератоза |
| | | Алоpecia |
| | | Обрив |
| | | Синдром на палмаро-плантарна еритродисестезия |
| | Чести | Суха кожа |
| | | Сърбеж |
| | | Актинична кератоза |
| | | Кожна лезия |
| | | Еритем |
| | Фоточувствителност | |
| Нечести | Паникулит | |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много чести | Артралгия |
| | | Миалгия |
| | | Болка в крайник |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Нечести | Бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност |
| | | Нефрит |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Пирексия |
| | | Умора |
| | | Втрисане |
| | | Астения |
| | Чести | Грипоподобно заболяване |

Таблица 4 Нежелани реакции при комбинацията дабрафениб с траметиниб

| Системо-органен клас | Честота (всички степени) | Нежелани реакции |
|---|--------------------------|---|
| Инфекции и инфестации | Много чести | Назофарингит |
| | Чести | Инфекция на пикочните пътища |
| | | Целулит |
| | | Фоликулит |
| | | Паронихия |
| Пустулозен обрив | | |
| Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) | Чести | Кожен сквамозноклетъчен карцином ^a |
| | | Папилом ^b |
| | | Себорейна кератоза |
| | Нечести | Новопоявил се първичен меланом ^b |
| | | Акрохордон (фиброепителен полип) |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Чести | Неутропения |
| | | Анемия |
| | | Тромбоцитопения |
| | | Левкопения |
| Нарушения на имунната система | Нечести | Свръхчувствителност ^f |
| | | Саркоидоза |
| | Редки | Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Много чести | Понижен апетит |
| | Чести | Дехидратация |
| | | Хипонатриемия |
| | | Хипофосфатемия |
| | | Хипергликемия |
| Нарушения на нервната система | Много чести | Главоболие |
| | | Замаяност |
| Нарушения на очите | Чести | Замъгляване на зрението |
| | | Зрително увреждане |
| | | Увеит |
| | Нечести | Хориоретинопатия |
| | | Отлепване на ретината |
| | | Периорбитален оток |
| Сърдечни нарушения | Чести | Намалена фракция на изтласкване |
| | Нечести | Брадикардия |
| | С неизвестна честота | Миокардит |
| Съдови нарушения | Много чести | Хипертония |
| | | Хеморагия ^d |
| | Чести | Хипотония |
| | | Лимфедем |

| | | |
|---|--|---|
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Много чести | Кашлица |
| | Чести | Задух |
| | Нечести | Пневмонит |
| Стомашно-чревни нарушения | Много чести | Коремна болка ^c |
| | | Запек |
| | | Диария |
| | | Гадене |
| | | Повръщане |
| | Чести | Сухота в устата |
| | | Стоматит |
| Нечести | Панкреатит | |
| | Колит | |
| Редки | Стомашно-чревна перфорация | |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Много чести | Суха кожа |
| | | Сърбеж |
| | | Обрив |
| | | Еритем [*] |
| | Чести | Акнеiformен дерматит |
| | | Актинична кератоза |
| | | Нощно изпотяване |
| | | Хиперкератоза |
| | | Алоpecia |
| | | Синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия |
| | | Кожна лезия |
| | | Хиперхидроза |
| | | Паникулит |
| | | Кожни фисури |
| | Фоточувствителност | |
| | С неизвестна честота | Синдром на Stevens-Johnson |
| | | Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми |
| | | Генерализиран, екфолиативен дерматит |
| | Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Много чести |
| Миалгия | | |
| Болка в крайник | | |
| Мускулни спазми ³ | | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | Нечести | Бъбречна недостатъчност |
| | | Нефрит |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Много чести | Умора |
| | | Треска |
| | | Астения |
| | | Периферни отоци |
| | | Пирексия |
| | | Грипоподобно заболяване |
| | Чести | Възпаление на лигавиците |
| Оток на лицето | | |

| | | |
|--------------------|-------------|---------------------------------------|
| Изследвания | Много чести | Повишена аланин аминотрансфераза |
| | | Повишена аспартат аминотрансфераза |
| | Чести | Повишена алкална фосфатаза в кръвта |
| | | Повишена гама-глутамил трансфераза |
| | | Повишена креатин фосфокиназа в кръвта |

^a Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК): СКК, СКК на кожата, СКК in situ (болест на Bowen) и кератоакантом

^b Папилом, кожен папилом

^b Малигнен меланом, метастазирал малигнен меланом и повърхностно разпространен меланом Стадий III

^r Включително свръхчувствителност към лекарства

^d Кървене от различни места, включително вътречерепен кръвоизлив и кръвоизлив с летален изход

^e Болка в горна коремна област и болка в долна коремна област

^ж Еритем, генерализиран еритем

^з Мускулни спазми, мускулно-скелетна скованост

Описание на избрани нежелани реакции

Кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)

При приложение на дабрафениб като монотерапия в проучване MEK115306 кожни сквамозноклетъчни карциноми (включително тези, класифицирани като подтип кератоакантом или смесен кератоакантом) са се развили при 10% от пациентите и приблизително 70% от събитията са възникнали в рамките на първите 12 седмици от лечението, с медиана на времето за поява 8 седмици. В интегрираната популация за безопасност на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб при 2% от пациентите се е развил кСКК и събитията са възникнали по-късно, отколкото при приложение на дабрафениб като монотерапия с медиана на времето за поява 18-31 седмици. Всички пациенти, получаващи дабрафениб като монотерапия или в комбинация с траметиниб, които са развили кСКК, са продължили лечението без коригиране на дозата.

Новопоявил се първичен меланом

Има съобщения за новопоявили се първични меланоми по време на клиничните изпитвания с дабрафениб, прилаган като монотерапия и в комбинация с траметиниб при меланом. Тези случаи са лекувани с ексцизия и не са налагали промяна на лечението (вж. точка 4.4). Няма съобщения за случаи на новопоявил се първичен меланом в проучването фаза II при НДКБК (BRF113928).

Некожно злокачествено заболяване

Активация на сигнализацията чрез MAP-киназа в BRAF див тип клетки, които са с експозиция на BRAF инхибитори, може да доведе до повишен риск от некожни злокачествени заболявания, включително такива с RAS мутации (вж. точка 4.4). Некожни злокачествени заболявания се съобщават при 1% (6/586) от пациентите в интегрираната популация за безопасност на лечение с дабрафениб като монотерапия и <1% (8/1076) от пациентите в интегрираната популация за безопасност на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб. При дабрафениб, прилаган като монотерапия и в комбинация с траметиниб, са наблюдавани случаи на RAS-свързани злокачествени заболявания. Пациентите трябва да се проследяват според клиничната необходимост.

Кръвоизлив

Хеморагични събития, включително значителни хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход, са настъпвали при пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб. Моля, обърнете се към КХП на траметиниб.

Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (LVEF)

Понижаване на LVEF е съобщавано при 6% (65/1076) от пациентите в интегрираната популация за безопасност, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Повечето случаи са били асимптоматични и обратими. Пациенти с LVEF, по-ниска от долната граница на установената норма, не са включвани в клинични изпитвания с дабрафениб. Дабрафениб в комбинация с траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със заболявания, които могат да увредят функцията на лявата камера. Моля, вижте КХП на траметиниб.

Пирексия

В клиничните изпитвания с дабрафениб, прилаган като монотерапия и в комбинация с траметиниб, се съобщава за пирексия; честотата и тежестта на пирексията са повишени при комбинирана терапия (вж. точка 4.4). При пациентите, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб, получили пирексия, приблизително половината от случаите на първа изява на пирексия са се случили в рамките на първия месец от терапията и приблизително една трета от пациентите са имали 3 или повече случаи на изява. При 1% от пациентите, приемащи дабрафениб като монотерапия в интегрираната популация за безопасност, са установени сериозни неинфекциозни случаи на фебрилитет, съпроводени със силна треска, дехидратация, хипотония и/ или остра бъбречна недостатъчност, или преренално увреждане на бъбреците при индивиди с нормална бъбречна функция на изходното ниво. Появата на тези сериозни неинфекциозни случаи на фебрилитет обикновено е в рамките на първия месец от лечението. Пациентите със сериозни неинфекциозни случаи на фебрилитет се повлияват добре от прекъсване на лечението и/ или намаляване на дозата и поддържащи грижи (вж. точки 4.2 и 4.4).

Чернодробни събития

В клинични изпитвания с дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб, са съобщавани чернодробни нежелани реакции. Моля, обърнете се към КХП на траметиниб.

Хипертония

Повишаване на кръвното налягане, свързано с дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб, е съобщавано при пациенти със или без предшестваща хипертония. Кръвното налягане трябва да се измерва при започване на лечението и да се проследява по време на лечението, като хипертонията се контролира със стандартна терапия, както е подходящо.

Артралгия

Артралгия е съобщавана много често в интегрираната популация за безопасност на лечение с дабрафениб като монотерапия (25%) и дабрафениб в комбинация с траметиниб (25%), въпреки че Степента на тежест е била главно 1 и 2. Степен на тежест 3 е наблюдавана нечесто (<1%), а случаи на Степен 4 не са докладвани.

Хипофосфатемия

Хипофосфатемия е съобщавана често в интегрираната популация за безопасност на лечение с дабрафениб като монотерапия (7%) и дабрафениб в комбинация с траметиниб (4%). Трябва да се отбележи, че приблизително половината от тези случаи, възникнали при прилагане на дабрафениб като монотерапия (4%) и 1% при прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб, са били Степен 3 по тежест.

Панкреатит

Панкреатит е съобщаван при прилагане на дабрафениб като монотерапия и в комбинация с траметиниб. Необяснимата коремна болка трябва да се изследва бързо с измерване на серумните амилаза и липаза. Пациентите трябва да се проследяват с повишено внимание при повторно започване на лечение с дабрафениб след епизод на панкреатит (вж. точка 4.4).

Бъбречна недостатъчност

Бъбречна недостатъчност, дължаща се на свързана с пирексия преренална азотемия или грануломатозен нефрит, е наблюдавана нечесто. Все пак, дабрафениб не е изпитван при пациенти с бъбречна недостатъчност (определена като креатинин $>1,5$ x ULN). Необходимо е повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

От общия брой пациенти в интегрираната популация за безопасност на лечение с дабрафениб като монотерапия ($n = 578$), 22% са били на възраст на и над 65 години, а 6% са били на и над 75 години. В сравнение с по-младите участници (<65), при повече пациенти на възраст ≥ 65 години са наблюдавани нежелани реакции, които са довели до намаляване на дозата на изпитваното лекарство (22% спрямо 12%) или до временно прекъсване (39% спрямо 27%). В допълнение, по-възрастните пациенти са имали по-сериозни нежелани реакции, в сравнение с по-младите пациенти (41% спрямо 22%). Като цяло не са наблюдавани различия в ефикасността между тази и по-младата възрастови групи.

В интегрираната популация за безопасност на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб ($n = 1076$), 265 пациенти (25%) са били на възраст ≥ 65 години; 62 пациенти (6%) са били на възраст ≥ 75 години. Процентът на пациентите, получили нежелани събития, е бил подобен при тези на възраст <65 години и тези на възраст ≥ 65 години във всички клинични изпитвания. Пациентите на възраст ≥ 65 години е по-вероятно да получат сериозни нежелани събития и нежелани събития, които да доведат до трайно спиране на лекарствения продукт, понижаване на дозата и прекъсване на приема, отколкото тези на възраст <65 години.

Дабрафениб в комбинация с траметиниб при пациенти с мозъчни метастази

Безопасността и ефикасността на комбинацията дабрафениб с траметиниб са оценени в мултикохортно, открито проучване фаза II при пациенти с меланом, позитивен за BRAF V600 мутация, които имат метастази в мозъка. Профилът на безопасност, наблюдаван при тези пациенти е в съответствие с интегрирания профил на безопасност на тази комбинация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение при предозиране на дабрафениб. В случай на предозиране, пациентите трябва да са на поддържащо лечение с подходящо проследяване според клиничната необходимост.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, инхибитори на B-Raf серин-треонин киназа (BRAF), АТС код: L01EC02

Механизъм на действие

Дабрафениб е инхибитор на RAF киназите. Онкогенни мутации в BRAF водят до конститутивно активиране на пътя RAS/RAF/MEK/ERK. BRAF мутации са установени с висока честота в специфични типове рак, включително при приблизително 50% от меланомите. Най-често наблюдаваната BRAF мутация е V600E, която представлява приблизително 90% от всички BRAF мутации, наблюдавани при меланом.

Предклиничните данни, получени при биохимични анализи, показват, че дабрафениб инхибира BRAF киназите с активиращи мутации в кодон 600 (Таблица 5).

Таблица 5 Киназа-инхибираща активност на дабрафениб срещу RAF кинази

| Киназа | Инхибираща концентрация 50 (nM) |
|------------|---------------------------------|
| BRAF V600E | 0,65 |
| BRAF V600K | 0,50 |
| BRAF V600D | 1,8 |
| BRAF WT | 3,2 |
| CRAF WT | 5,0 |

In vitro и при модели при животни дабрафениб е показал потискане на намиращ се по-надолу в сигналния път фармакодинамичен биомаркер (фосфорилирана ERK) и е инхибирал клетъчния растеж в клетъчни линии на меланом с BRAF V600 мутация.

При лица с меланом, положителен за BRAF V600 мутация, приложението на дабрафениб е довело до инхибиране на туморната фосфорилирана ERK в сравнение с изходните стойности.

Комбинация с траметиниб

Траметиниб е обратим, високо селективен, алостеричен инхибитор на активирането и киназната активност на митоген-активираната и регулирана от извънклетъчни сигнали киназа 1 (MEK1) и MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2). MEK протеините са компоненти на пътя на киназа, регулируема от извънклетъчни сигнали (extracellular signal-related kinase, ERK). Тъй като траметиниб и дабрафениб инхибират две кинази от този път, MEK и RAF, следователно с комбинацията се постига едновременно потискане на сигналния път. Комбинацията дабрафениб с траметиниб показва антитуморна активност при позитивни за BRAF V600 мутация меланомни клетъчни линии *in vitro* и забавя появата на резистентност при позитивни за BRAF V600 мутация меланомни ксенографти *in vivo*.

Определяне на BRAF мутационния статус

Преди да приемат дабрафениб самостоятелно или в комбинация с траметиниб, пациентите трябва да имат положителен за BRAF V600 мутация туморен статус, потвърден с валидиран тест. При клиничните изпитвания фаза II и фаза III, за определяне дали пациентите са подходящи за включване, е изисквано централно изследване за BRAF V600 мутация чрез BRAF мутационен анализ, направен на най-скорошната налична туморна проба. Първичният или метастазен тумор е изследван с тест, използван само за клиничната програма (investigational use only (IUO)). IUO е тест с алел-специфична полимеразна верижна реакция (PCR), проведен на ДНК изолирана от фиксирана във формалин и включена в парафин (FFPE) туморна тъкан. Тестът е специфично предназначен да отидиференцира V600E от V600K мутации. Само лица с

положителен за BRAF V600E или V600K мутация туморен статус са били подходящи за участие в проучването.

Впоследствие, всички проби на пациентите са изследвани отново с bioMerieux (bMx) THxID BRAF валидиран тест със CE маркировка. Тестът bMx THxID BRAF е алел-специфична PCR, проведен на ДНК изолирана от FFPE туморна тъкан. Тестът е предназначен да открива BRAF V600E и V600K мутации с висока чувствителност (до 5% V600E и V600K секвенция на фона на див тип секвенция от FFPE изолирана ДНК). Неклиничните и клиничните изпитвания с ретроспективни, двупосочни, Sanger секвенционни анализи показват, че тестът открива, с по-ниска чувствителност, и не толкова честите BRAF V600D и V600E/K601E мутации. От пробите от неклиничните и клиничните изпитвания (n=876), които са били позитивни за мутация чрез теста THxID BRAF и впоследствие са били секвенирани по референтен метод, специфичността на теста е била 94%.

Клинична ефикасност и безопасност

Неоперабилен или метастазирал меланом

- Дабрафениб в комбинация с траметиниб

Нелекувани досега пациенти

Ефикасността и безопасността на препоръчителната доза на траметиниб (2 mg веднъж дневно) в комбинация с дабрафениб (150 mg два пъти дневно) за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом с BRAF V600 мутация са проучени в две изпитвания фаза III и едно подкрепящо проучване фаза I/II.

MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 е рандомизирано, двойносляпо проучване фаза III, сравняващо комбинацията дабрафениб и траметиниб с дабрафениб и плацебо като първа линия терапия при участници с неоперабилен (Стадий IIIc) или метастазирал (Стадий IV) позитивен за BRAF V600E/K мутация кожен меланом. Първичната крайна точка на проучването е преживяемостта без прогресия (ПБП), с основна вторична крайна точка обща преживяемост (ОП). Участниците са стратифицирани в зависимост от нивото на лактат дехидрогеназа (ЛДХ) (>горна граница на нормата (ГГН) спрямо ≤ ГГН) и BRAF мутацията (V600E спрямо V600K).

Общо 423 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или комбинацията (N=211), или дабрафениб (N=212). Повечето пациенти са били от европеидната раса (>99%) и мъже (53%), с медиана на възрастта 56 години (28% са били ≥ 65 години). Повечето пациенти са имали заболяване Стадий IVm1c (67%). Повечето пациенти са имали ЛДХ ≤ ГГН (65%), скор за функционално състояние на Източната кооперативна онкологична група (ECOG) 0 (72%) и висцерално засягане (73%) на изходно ниво. Повечето от пациентите са имали BRAF V600E мутация (85%). Пациентите с мозъчни метастази не са включени в изпитването.

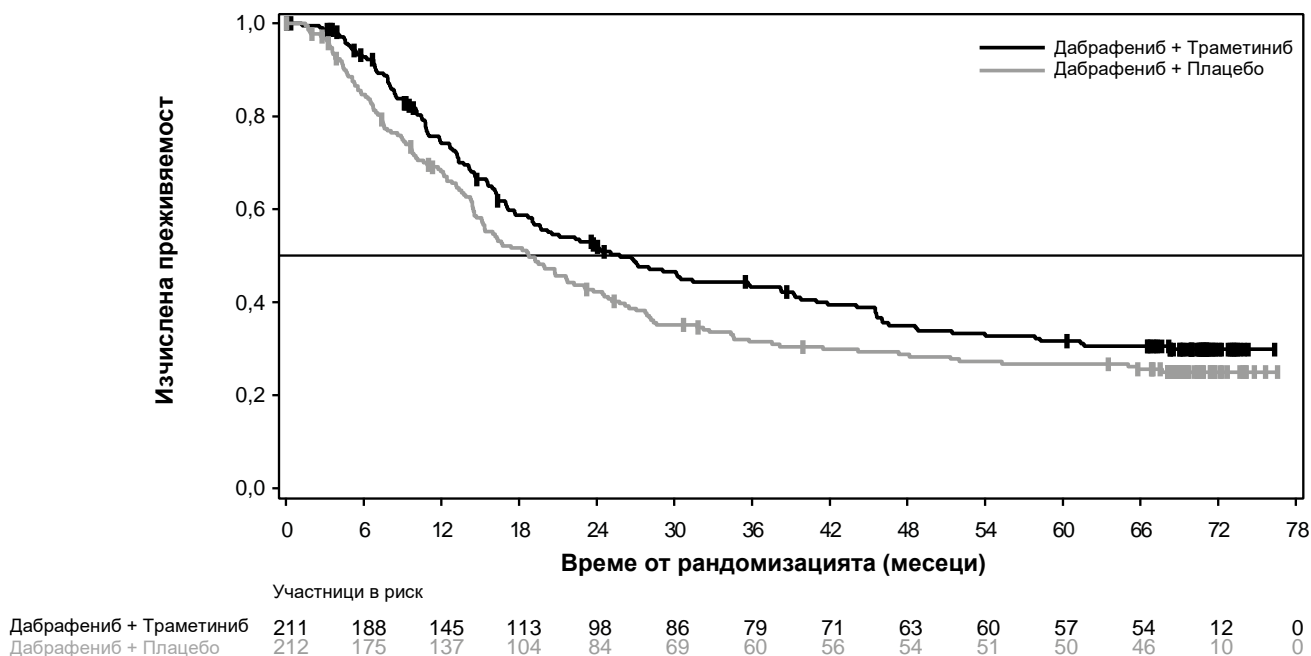
Медианата на общата преживяемост (ОП) и изчислената 1-годишна, 2-годишна, 3-годишна, 4-годишна и 5-годишна честота на преживяемост са посочени в Таблица 6. От анализът за ОП след 5 години, медианата на ОП в рамото с комбинирано лечение е приблизително 7 месеца по-дълга спрямо монотерапията с дабрафениб (25,8 месеца спрямо 18,7 месеца), с честота на 5-годишна преживяемост от 32% в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с 27% в рамото на монотерапия с дабрафениб (Таблица 6, Фигура 1). Кривата на Kaplan-Meier за ОП изглежда се стабилизира в интервала от 3-та до 5-та година (вж. Фигура 1). 5-годишната честота на обща преживяемост е 40% (95% CI: 31,2, 48,4) в рамото с комбинирано лечение в сравнение с 33% (95% CI: 25,0, 41,0) в рамото на монотерапия с дабрафениб за пациенти, които са имали нормално ниво на лактат дехидрогеназа на изходно ниво, и 16% (95% CI: 8,4, 26,0) в рамото с комбинирано лечение в сравнение с 14% (95% CI: 6,8, 23,1) в рамото на монотерапия с дабрафениб за пациентите с повишени нива на лактат дехидрогеназа на изходно ниво.

Таблица 6 Резултати за обща преживяемост от проучване MEK115306 (COMBI-d)

| | Анализ за ОП (заклучване на данните: 12 януари 2015 г.) | | 5-годишен анализ за ОП (заклучване на данните: 10 декември 2018 г.) | |
|--|---|------------------------------------|---|------------------------------------|
| | Дабрафениб + Траметиниб (n=211) | Дабрафениб + Плацебо (n=212) | Дабрафениб + Траметиниб (n=211) | Дабрафениб + Плацебо (n=212) |
| Брой пациенти | | | | |
| Починали (събитие), n (%) | 99 (47) | 123 (58) | 135 (64) | 151 (71) |
| Изчисления за ОП (месеци) | | | | |
| Медиана (95% CI) | 25,1 (19,2, NR) | 18,7 (15,2, 23,7) | 25,8 (19,2, 38,2) | 18,7 (15,2, 23,1) |
| Коефициент на риск (95% CI) | | 0,71 (0,55, 0,92) | | 0,80 (0,63, 1,01) |
| p-стойност | | 0,011 | | НП |
| Изчисления за обща преживяемост, % (95% CI) | Дабрафениб + Траметиниб (n=211) | | Дабрафениб + Плацебо (n=212) | |
| На 1 година | 74 (66,8, 79,0) | | 68 (60,8, 73,5) | |
| На 2 години | 52 (44,7, 58,6) | | 42 (35,4, 48,9) | |
| На 3 години | 43 (36,2, 50,1) | | 31 (25,1, 37,9) | |
| На 4 години | 35 (28,2, 41,8) | | 29 (22,7, 35,2) | |
| На 5 години | 32 (25,1, 38,3) | | 27 (20,7, 33,0) | |

NR = Недостигната, НП = Неприложимо

Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в проучване MEK115306 (ITT популация)



Подобренията за първичната крайна точка ПБП са запазени в продължение на 5-годишната времева рамка в рамото с комбинирано лечение в сравнение с монотерапия на дабрафениб. Подобрения са наблюдавани също и за общата честота на отговор (ОЧО), и по-голяма продължителност на отговора (ПНО) се наблюдава в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с монотерапията с дабрафениб (Таблица 7).

Таблица 7 Резултати за ефикасността в проучване MEK115306 (COMBI-d)

| Крайна точка | Първичен анализ (заключване на данните: 26 август 2013 г.) | | Обновен анализ (заключване на данните: 12 януари 2015 г.) | | 5-годишен анализ (заключване на данните: 10 декември 2018 г.) | |
|---|--|--|---|--|---|--|
| | Дабрафениб + Траметиниб (n=211) | Дабрафени б + Плацебо (n=212) | Дабрафени б + Траметини б (n=211) | Дабрафени б + Плацебо (n=212) | Дабрафени б + Траметини б (n=211) | Дабрафени б + Плацебо (n=212) |
| ПБП^а | | | | | | |
| Прогресия на заболяването или смърт, n (%) | 102 (48) | 109 (51) | 139 (66) | 162 (76) | 160 (76) | 166 (78) |
| Медиана на ПБП (месеци) (95% CI) | 9,3 (7,7, 11,1) | 8,8 (5,9, 10,9) | 11,0 (8,0, 13,9) | 8,8 (5,9, 9,3) | 10,2 (8,1, 12,8) | 8,8 (5,9, 9,3) |
| Коефициент на риска (95% CI) | 0,75 (0,57, 0,99) | | 0,67 (0,53, 0,84) | | 0,73 (0,59, 0,91) | |
| Р стойност | 0,035 | | <0,001 ^е | | НП | |
| ОЧО^б (95% CI) | 67 (59,9, 73,0) | 51 (44,5, 58,4) | 69 (61,8, 74,8) | 53 (46,3, 60,2) | 69 (62,5, 75,4) | 54 (46,8, 60,6) |
| ОЧО разлика (95% CI) | 15 ^д (5,9, 24,5) | | 15 ^д (6,0, 24,5) | | НП | |
| Р стойност | 0,0015 | | 0,0014 ^е | | НП | |
| Продължителност на отговора^в (месеци) медиана (95% CI) | 9,2 ^г (7,4, NR) | 10,2 ^г (7,5, NR) | 12,9 (9,4, 19,5) | 10,6 (9,1, 13,8) | 12,9 (9,3, 18,4) | 10,2 (8,3, 13,8) |

а – Преживяемост без прогресия (оценена от изследователя)

б – Обща честота на отговор=Пълен отговор + частичен отговор

в – Продължителност на отговора

г – В момента на докладването повечето ($\geq 59\%$) от оценените от изследователя отговори са били текущи

д – изчислена разлика в ОЧО въз основа на резултатите от ОЧО, без закръгляне

е - Обновяването на анализа не е предварително планирано, като р-стойността не е коригирана за многократно тестване

NR=недостигната

НП=неприложимо

MEK116513 (COMBI-v)

Проучване MEK116513 е рандомизирано, отворено проучване фаза III с две рамена, сравняващо комбинацията дабрафениб и траметиниб с вемурафениб, прилаган като монотерапия при пациенти с позитивен за BRAF V600 мутация неоперабилен или метастазирал меланом. Първичната крайна точка на проучването е ОП, с основна вторична крайна точка ПБП. Пациентите са стратифицирани в зависимост от нивото на лактат дехидрогеназа (ЛДХ) (>горна граница на нормата (ГН) спрямо \leq ГН) и BRAF мутацията (V600E спрямо V600K).

Общо 704 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или комбинирана терапия или вемурафениб. Повечето пациенти са били от европейската раса (>96%) и мъже (55%), с медиана на възрастта 55 години (24% са били \geq 65 години). Повечето пациенти са имали заболяване Стадий IV M1c (общо 61%). Повечето пациенти са имали ЛДХ \leq ГГН (67%), ECOG скор за функционално състояние 0 (70%) и висцерано засягане (78%) на изходно ниво. Общо 54% от пациентите са имали <3 засегнати от заболяването области на изходно ниво. Повечето от пациентите са имали позитивен за BRAF V600E мутация меланом (89%). Пациенти с мозъчни метастази не са включени в проучването.

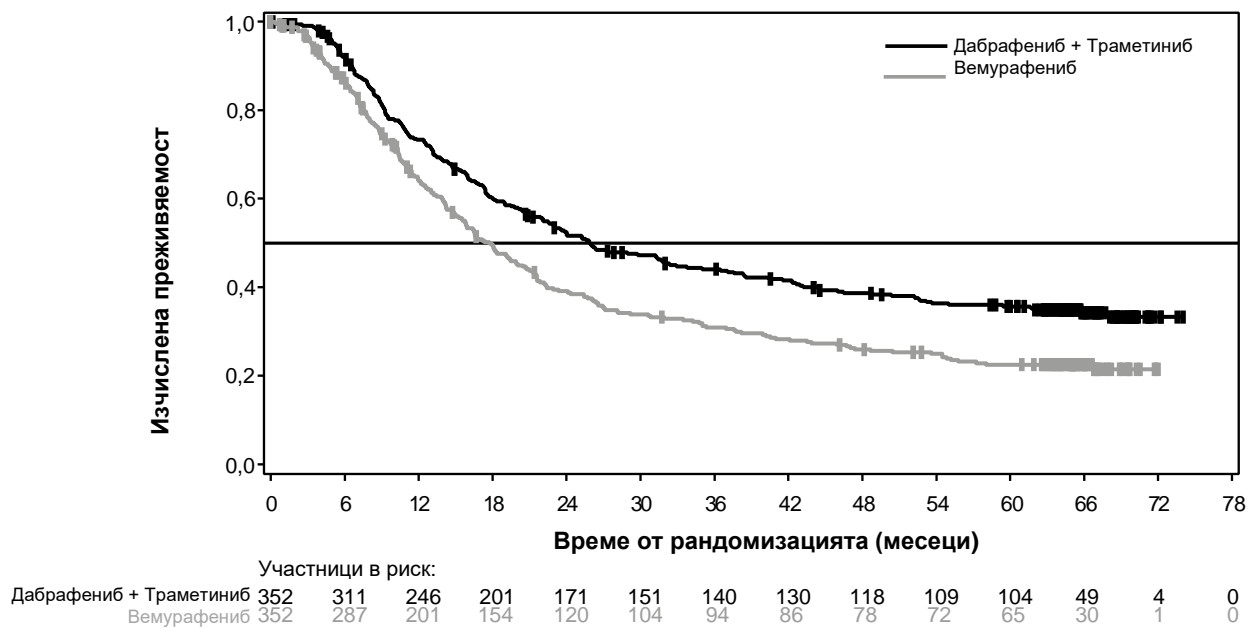
Медианата на ОП и изчислената 1-годишна, 2-годишна, 3-годишна, 4-годишна и 5-годишна честота на преживяемост са посочени в Таблица 8. От анализът за ОП след 5 години, медианата на ОП в рамото с комбинирано лечение е приблизително 8 месеца по-дълга спрямо медианата на ОП в рамото на монотерапия с вемурафениб (26,0 месеца спрямо 17,8 месеца), с честота на 5-годишна преживяемост от 36% в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с 23% в рамото на монотерапия с вемурафениб (Таблица 8, Фигура 2). Кривата на Kaplan-Meier за ОП изглежда се стабилизира в интервала от 3-та до 5-та година (вж. Фигура 2). 5-годишната честота на обща преживяемост е 46% (95% CI: 38,8, 52,0) в рамото с комбинирано лечение, в сравнение с 28% (95% CI: 22,5, 34,6) в рамото на монотерапия с вемурафениб за пациенти, които са имали нормално ниво на лактат дехидрогеназа на изходно ниво, и 16% (95% CI: 9,3, 23,3) в рамото с комбинирано лечение в сравнение с 10% (95% CI: 5,1, 17,4) в рамото на монотерапия с вемурафениб за пациенти с повишени нива на лактат дехидрогеназа на изходно ниво.

Таблица 8 Резултати за обща преживяемост от проучване MEK116513 (COMBI-v)

| | Анализ за ОП (заклучване на данните: 13 март 2015 г.) | | 5-годишен анализ за ОП (заклучване на данните: 08 октомври 2018 г.) | |
|--|---|------------------------|---|------------------------|
| | Дабрафениб + Траметиниб (n=352) | Вемурафениб (n=352) | Дабрафениб + Траметиниб (n=352) | Вемурафениб (n=352) |
| Брой пациенти | | | | |
| Починали (събитие), n (%) | 155 (44) | 194 (55) | 216 (61) | 246 (70) |
| Изчисления за ОП (месеци) | | | | |
| Медиана (95% CI) | 25,6 (22,6, NR) | 18,0 (15,6, 20,7) | 26,0 (22,1, 33,8) | 17,8 (15,6, 20,7) |
| Коригиран коэффициент на риск (95% CI) | | 0,66 (0,53, 0,81) | | 0,70 (0,58, 0,84) |
| р-стойност | | <0,001 | | NA |
| Изчисления за обща преживяемост, % (95% CI) | Дабрафениб + Траметиниб (n=352) | | Вемурафениб (n=352) | |
| На 1 година | 72 (67, 77) | | 65 (59, 70) | |
| На 2 години | 53 (47,1, 57,8) | | 39 (33,8, 44,5) | |
| На 3 години | 44 (38,8, 49,4) | | 31 (25,9, 36,2) | |
| На 4 години | 39 (33,4, 44,0) | | 26 (21,3, 31,0) | |
| На 5 години | 36 (30,5, 40,9) | | 23 (18,1, 27,4) | |

NR = Недостигната, НП = Неприложимо

Фигура 2 Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост в проучване MEK116513



Подобренията за вторичната крайна точка ПБП са запазени в продължение на 5-годишната времева рамка в рамките с комбинирано лечение в сравнение с монотерапия на вемурафениб. Подобрения се наблюдават също и за ОЧО, и по-голяма ПнО се наблюдава в рамките с комбинирано лечение, в сравнение с монотерапията с вемурафениб (Таблица 9).

Таблица 9 Резултати за ефикасността в проучване MEK116513 (COMBI-v)

| Крайна точка | Първичен анализ (заклучване на данните: 17 април 2014 г.) | | 5-годишен анализ (заклучване на данните: 08 октомври 2018 г.) | |
|--|---|-----------------------------|---|---------------------|
| | Дабрафениб + Траметиниб (n=352) | Вемурафениб (n=352) | Дабрафениб + Траметиниб (n=352) | Вемурафениб (n=352) |
| ПБП^а | | | | |
| Прогресия на заболяването или смърт, n (%) | 166 (47) | 217 (62) | 257 (73) | 259 (74) |
| Медиана на ПБП (месеци) (95% CI) | 11,4 (9,9, 14,9) | 7,3 (5,8, 7,8) | 12,1 (9,7, 14,7) | 7,3 (6,0, 8,1) |
| Коефициент на риска (95% CI) | 0,56 (0,46, 0,69) | | 0,62 (0,52, 0,74) | |
| P стойност | <0,001 | | НП | |
| ОЧО^б (95% CI) | 64 (59,1, 69,4) | 51 (46,1, 56,8) | 67 (62,2, 72,2) | 53 (47,2, 57,9) |
| ОЧО разлика (95% CI) | 13 (5,7, 20,2) | | НП | |
| P стойност | 0,0005 | | НП | |
| Продължителност на отговора^в (месеци) медиана (95% CI) | 13,8 ^г (11,0, NR) | 7,5 ^г (7,3, 9,3) | 13,8 (11,3, 18,6) | 8,5 (7,4, 9,3) |

а – Преживяемост без прогресия (оценена от изследователя)

б – Обща честота на отговор = Пълен отговор + частичен отговор

в – Продължителност на отговора

г – В момента на докладването повечето (59% на дабрафениб + траметиниб и 42% на вемурафениб) от оценените от изследователя отговори са били текущи

NR = недостигната

НП = неприложимо

Предшестваща терапия с BRAF инхибитор

Има ограничени данни при пациенти, приемащи комбинацията дабрафениб с траметиниб, които са имали прогресия на заболяването при предшестваща терапия с BRAF инхибитор.

Част Б на проучване BRF113220 включва кохорта от 26 пациенти с прогресия на заболяването при лечение с BRAF инхибитор. Комбинацията траметиниб 2 mg веднъж дневно и дабрафениб 150 mg два пъти дневно показва ограничена клинична активност при пациенти с прогресия на заболяването при лечение с BRAF инхибитор. Оценената от изследователя честота на отговор е била 15% (95% CI: 4,4, 34,9), а медианата на ПБП е била 3,6 месеца (95% CI: 1,9, 5,2). Подобни резултати са наблюдавани при 45-те пациента, преминали от дабрафениб монотерапия към комбинацията траметиниб 2 mg веднъж дневно и дабрафениб 150 mg два пъти дневно в част В на проучването. При тези пациенти е наблюдавана 13% (95% CI: 5,0, 27,0) честота на отговор с медиана на ПБП 3,6 месеца (95% CI: 2, 4).

Пациенти с мозъчни метастази

Ефикасността и безопасността на дабрафениб в комбинация с траметиниб при пациенти с меланом, позитивен за BRAF V600 мутация, които имат метастази в мозъка са проучени в нерандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза II (проучване COMBI-MB). Общо 125 пациенти са включени в четири кохорти:

- Кохорта А: пациенти с меланом, позитивен за BRAF V600 мутация, с асимптоматични мозъчни метастази без предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1.
- Кохорта Б: пациенти с меланом, позитивен за BRAF V600 мутация, с асимптоматични мозъчни метастази с предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1.
- Кохорта В: пациенти с меланом, позитивен за BRAFV600D/K/R мутация, с асимптоматични мозъчни метастази с или без предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1.
- Кохорта Г: пациенти с меланом, позитивен за BRAFV600D/E/K/R мутация със симптоматични мозъчни метастази с или без предшестващо локално лечение за метастазите в мозъка и ECOG функционален статус 0 или 1 или 2.

Първична крайна точка на проучването е интракраниалния отговор в кохорта А, дефиниран като процент пациенти с потвърден интракраниален отговор, оценен от изследователя като са използвани модифицираните „Критерии за оценка на отговора при солидни тумори“ (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - RECIST 1.1). Оценяването на интракраниалния отговор от изследователя в кохорти Б, В и Г са вторични крайни точки на проучването. Поради малкия размер на извадката, представен чрез широк 95% CIs, резултатите в кохорти Б, В и Г трябва да се интерпретират с внимание. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 10.

Таблица 10 Данни за ефикасност според оценката на изследователя от проучване COMBI-MB

| Крайни точки/ оценка | Цялата лекувана пациентска популация | | | |
|---|--------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Кохорта А N=76 | Кохорта Б N=16 | Кохорта В N=16 | Кохорта Г N=17 |
| Степен на интракраниален отговор, % (95 % CI) | | | | |
| | 59% (47,3; 70,4) | 56% (29,9; 80,2) | 44% (19,8; 70,1) | 59% (32,9; 81,6) |
| Продължителност на интракраниалния отговор, медиана, месеци (95% CI) | | | | |
| | 6,5 (4,9; 8,6) | 7,3 (3,6; 12,6) | 8,3 (1,3; 15,0) | 4,5 (2,8; 5,9) |
| Обща честота на отговор, % (95% CI) | | | | |
| | 59% (47,3; 70,4) | 56% (29,9; 80,2) | 44% (19,8; 70,1) | 65% (38,3; 85,8) |
| Преживяемост без прогресия, медиана, месеци (95% CI) | | | | |
| | 5,7 (5,3; 7,3) | 7,2 (4,7; 14,6) | 3,7 (1,7; 6,5) | 5,5 (3,7; 11,6) |
| Обща преживяемост, медиана, месеци (95% CI) | | | | |
| | 10,8 (8,7; 17,9) | 24,3 (7,9; NR) | 10,1 (4,6; 17,6) | 11,5 (6,8; 22,4) |

CI = Доверителен интервал

NR = Недостигната

- Монотерапия с дабрафениб

Ефикасността на дабрафениб за лечение на възрастни пациенти с положителен за BRAF V600 мутация неоперабилен или метастазирал меланом е оценена в 3 клинични изпитвания (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], и BRF113710 [BREAK-2]), включващи пациенти с BRAF V600E и/или V600K мутации.

В тези клинични изпитвания са включени общо 402 участници с BRAF V600E мутация и 49 участници с BRAF V600K мутация. Пациенти с меланом с BRAF мутации, различни от V600E, са изключени от потвърдителното изпитване. По отношение на пациентите с V600K мутация, в клиничните изпитвания с едно рамо, активността е била по-ниска в сравнение с туморите с V600E мутация.

Няма налични данни за пациенти с меланом с BRAF V600 мутации, различни от V600E и V600K. Ефикасността на дабрафениб при пациенти на предшестващо лечение с протеинкиназни инхибитори не е проучвана.

Пациенти без предшестващо лечение (резултати от фаза III проучване [BREAK-3])

Ефикасността и безопасността на дабрафениб са оценени във фаза III рандомизирано, отворено проучване [BREAK 3], сравняващо дабрафениб с дакарбазин (DTIC) при пациенти без предшестващо лечение с позитивен за BRAF V600E мутация, авансирал (неоперабилен стадий III) или метастазирал (стадий IV) меланом. Пациентите с меланом с BRAF мутации, различни от V600E, са изключвани.

Първичната цел на това проучване е била да се оцени ефикасността на дабрафениб в сравнение с DTIC по отношение на ПБП по оценка на изследователя. На пациентите в групата на DTIC е било позволено да преминат на лечение с дабрафениб след независимо рентгенографско потвърждение на начална прогресия. Характеристиките на изходно ниво са били равномерно разпределени в групите на лечение. Шестдесет процента от пациентите са били мъже и 99,6% са били от европейската раса; медианата на възрастта е била 52 години, като 21% от пациентите са били на възраст ≥ 65 години, 98,4% са били с ECOG статус 0 или 1, и 97% от пациентите са имали метастазирало заболяване.

Според предварително определения анализ с дата на заключване на базата данни 19 декември 2011 г., е постигнато значимо подобрене в първичната крайна точка ПБП (HR=0,30; 95% CI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). Резултатите за ефикасност от основния анализ и от *post-hoc* анализ с 6-месечен допълнителен период на проследяване са обобщени в Таблица 11. Данни за ОП от допълнителен *post-hoc* анализ, основан на данните с дата на заключване на базата данни 18 декември 2012 г., са показани на Фигура 3.

Таблица 11 Ефикасност при пациенти без предшестващо лечение (Проучване BREAK-3, 25 юни 2012 г.)

| | Данни към 19 декември 2011 г. | | Данни към 25 юни 2012 г. | |
|--|----------------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|
| | Дабрафениб N=187 | DTIC N=63 | Дабрафениб N=187 | DTIC N=63 |
| Преживяемост без прогресия | | | | |
| Медиана, месеци (95% CI) HR (95% CI) | 5,1 (4,9; 6,9) | 2,7 (1,5; 3,2) | 6,9 (5,2; 9,0) | 2,7 (1,5; 3,2) |
| | 0,30 (0,18; 0,51) P<0,0001 | | 0,37 (0,24; 0,58) P<0,0001 | |
| Общ отговор^a | | | | |
| % (95% CI) | 53 (45,5; 60,3) | 19 (10,2; 30,9) | 59 (51,4; 66,0) | 24 (14, 36,2) |
| Продължителност на отговора | | | | |
| Медиана, месеци (95% CI) | N=99 5,6 (4,8; NR) | N=12 NR (5,0; NR) | N=110 8,0 (6,6; 11,5) | N=15 7,6 (5,0; 9,7) |

Съкращения: CI: доверителен интервал; DTIC: дакарбазин; HR: коефициент на риск; NR: недостигнати

^a. Определени като потвърден пълен + частичен отговор.

Към дата на заключване на базата данни 25 юни 2012 г. тридесет и пет пациенти (55,6%) от 63-мата, рандомизирани на DTIC, са минали на лечение с дабрафениб и 63% от участниците, рандомизирани на дабрафениб, и 79% от участниците, рандомизирани на DTIC, са имали прогресия на заболяването или са починали. Медианата на ПБП след преминаване в другата група е била 4,4 месеца.

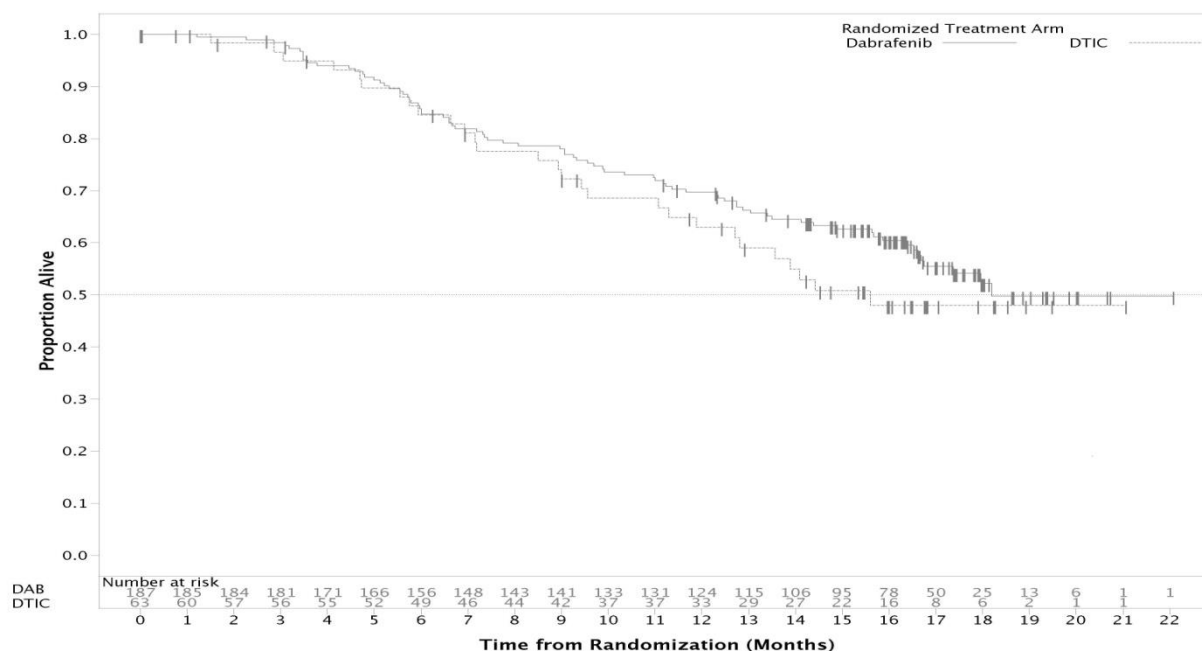
Таблица 12 Данни за преживяемостта от основния анализ и post-hoc анализи

| Дата на заключване на базата данни | Лечение | Брой смъртни случаи (%) | Коефициент на риск (95% CI) |
|------------------------------------|------------|-------------------------|----------------------------------|
| 19 декември 2011 г. | DTIC | 9 (14%) | 0,61 (0,25; 1,48) ^(a) |
| | дабрафениб | 21 (11%) | |
| 25 юни 2012 г. | DTIC | 21 (33%) | 0,75 (0,44; 1,29) ^(a) |
| | дабрафениб | 55 (29%) | |
| 18 декември 2012 г. | DTIC | 28 (44%) | 0,76 (0,48; 1,21) ^(a) |
| | дабрафениб | 78 (42%) | |

^(a) Пациентите не са цензурирани към момента на преминаване в друга група

Данните за ОП от допълнителен *post-hoc* анализ, основан на данните с дата на заключване на базата данни 18 декември 2012 г., са показали 12-месечна обща преживяемост 63% и 70% за лечение съответно с DTIC и дабрафениб.

Фигура 3 Криви на Kaplan-Meier за обща преживяемост (BREAK-3) (18 декември 2012)



Пациенти с мозъчни метастази (резултати от фаза II проучване (BREAK-MB))

BREAK-MB е многоцентрово, отворено, двукохортно, фаза II проучване, предназначено за оценка на вътречерепния отговор на дабрафениб при участници с хистологично доказан (стадий IV) положителен за BRAF мутация (V600E или V600K) меланом, метастазирал в мозъка. Пациентите са включени в Кохорта А (участници без предшестваща локална терапия за мозъчни метастази) или Кохорта В (участници с предшестваща локална терапия за мозъчни метастази).

Първичната крайна точка на проучването е била общата честота на вътречерепен отговор (overall intracranial response rate, OIRR) в популацията пациенти с V600E мутация по оценка на изследователя. Потвърденият OIRR и други резултати за ефикасност по оценка на изследователя са представени в Таблица 13.

Таблица 13 Данни за ефикасност при пациенти с мозъчни метастази (Проучване BREAK-MB)

| Популация на всички лекувани участници | | | | |
|---|--|---------------------|----------------------|---------------|
| BRAF V600E (Първичен) | | BRAF V600K | | |
| Кохорта А N=74 | Кохорта В N=65 | Кохорта А N=15 | Кохорта В N=18 | |
| Обща честота на вътречерепен отговор, % (95% CI)^a | | | | |
| 39% (28,0; 51,2) P<0,001 ^b | 31% (19,9; 43,4) P<0,001 ^b | 7% (0,2; 31,9) | 22% (6,4; 47,6) | |
| Продължителност на вътречерепния отговор, медиана, месеци (95% CI) | | | | |
| N=29 4,6 (2,8; NR) | N=20 6,5 (4,6; 6,5) | N=1 2,9 (NR, NR) | N=4 3,8 (NR, NR) | |
| Общ отговор, % (95% CI)^a | | | | |
| 38% (26,8; 49,9) | 31% (19,9; 43,4) | 0 (0; 21,8) | 28% (9,7; 53,5) | |
| Продължителност на отговора, медиана, месеци (95% CI) | | | | |
| N=28 5,1 (3,7; NR) | N=20 4,6 (4,6; 6,5) | NA | N=5 3,1 (2,8; NR) | |
| Преживяемост без прогресия, медиана, месеци (95% CI) | | | | |
| 3,7 (3,6; 5,0) | 3,8 (3,6; 5,5) | 1,9 (0,7; 3,7) | 3,6 (1,8; 5,2) | |
| Обща преживяемост, медиана, месеци (95% CI) | | | | |
| Медиана, месеци | 7,6 (5,9; NR) | 7,2 (5,9; NR) | 3,7 (1,6; 5,2) | 5,0 (3,5; NR) |

Съкращения: CI: доверителен интервал; NR: недостижати; NA: неприложимо

a Потвърден отговор.

b Това проучване е предназначено да подкрепи или отхвърли нулевата хипотеза за OIRR $\leq 10\%$ (въз основа на минали резултати) в полза на алтернативната хипотеза за OIRR $\geq 30\%$ при участници, които са положителни за BRAF V600E мутация.

Пациенти без предшестващо лечение или с неуспех при лечение с поне една предшестваща системна терапия (резултати от проучване фаза II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) е многоцентрово изпитване с едно рамо, в което са включени 92 пациенти с метастазирал меланом (стадий IV) с потвърден положителен статус за BRAF V600E или V600K мутации.

Степента на потвърден отговор, оценен от изследователя, при пациенти с BRAF V600E метастазирал меланом (n=76) е била 59% (95% CI: 48,2; 70,3), а медианата на ПНО е била 5,2 месеца (95% CI: 3,9, не може да се изчисли) въз основа на медиана на времето на проследяване 6,5 месеца. При пациенти с положителен за BRAF V600K мутация метастазирал меланом (n=16) степента на отговор е била 13% (95% CI: 0,0; 28,7) с медиана на ПНО 5,3 месеца (95% CI: 3,7; 6,8). Въпреки че проучването е ограничено от малкия брой пациенти, медианата на общата преживяемост показва съответствие с данните при пациенти с BRAF V600E положителни тумори.

Адьювантна терапия на меланом Стадий III

BRF115532 (COMBI-AD)

Ефикасността и безопасността на дабрафениб в комбинация с траметиниб са изследвани в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване фаза III при пациенти с кожен меланом Стадий III (Стадий IIIA [метастаза в лимфен възел >1 mm], IIIB или IIIC) с BRAF V600 E/K мутация, след пълна резекция.

Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават или комбинирана терапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно и траметиниб 2 mg веднъж дневно), или два вида плацебо в продължение на 12 месеца. Включването в проучването изисква пълна резекция на меланомата с пълна лимфаденектомия в рамките на 12 седмици преди рандомизацията. Не е позволена никаква предшестваща системна противоракова терапия, включително лъчетерапия. Пациентите с анамнеза за предшестващо злокачествено заболяване са подходящи за включване, ако заболяването отсъства в продължение на поне 5 години. Пациентите със злокачествени заболявания с потвърдени активиращи RAS мутации не са подходящи за включване. Пациентите са стратифицирани според BRAF мутационния статус (V600E спрямо V600K) и стадия на заболяването преди операцията като е използвано 7^{-мото} издание на Системата за стадиране на меланом на Американския обединен комитет по изучаване на рака (American Joint Committee on Cancer - AJCC) (субстадиране на Стадий III, показващо различна степен на ангажиране на лимфни възли, първична големина на тумора и наличие на разязвяване). Първичната крайна точка е оценената от изследователя преживяемост без рецидив (ПБП), дефинирана като времето от рандомизацията до възникването на рецидив на заболяването или смърт поради някаква причина. Рентгенологична оценка на тумора е провеждана на всеки 3 месеца през първите две години и на всеки 6 месеца след това, докато не се установи за първи път рецидив. Вторичните крайни точки включват обща преживяемост (ОП; основна вторична крайна точка), липса на рецидив (ЛНР) и преживяемост без далечни метастази (ПБДМ).

Общо 870 пациенти са рандомизирани в рамената на комбинирана терапия (n=438) и плацебо (n=432). Повечето пациенти са европейци (99%) и от мъжки пол (55%), с медиана на възрастта 51 години (18% са ≥ 65 години). Проучването включва пациенти с всички подстадии на Стадий III заболяването преди резекцията; 18% от пациентите имат ангажиране на лимфен възел, което може да се установи само микроскопски и нямат разязвяване на първичния тумор. Мнозинството от пациентите имат BRAF V600E мутация (91%). В момента на първичния анализ медианата на продължителността на проследяването (времето от рандомизацията до последния контакт или настъпването на смърт) е 2,83 години в рамото на комбинацията дабрафениб и траметиниб и 2,75 години в рамото на плацебо.

Резултатите от първичния анализ на ПБП са представени в Таблица 14. Проучването показва статистически значима разлика по отношение на първичната крайна точка на ПБП между терапевтичните рамена, с медиана на ПБП 16,6 месеца в рамото на плацебо и все още недостигната в рамото на комбинираната терапия (HR: 0,47; 95% доверителен интервал: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Наблюдаваната полза по отношение на ПБП се демонстрира консистентно във всички подгрупи пациенти в зависимост от възрастта, пола и расата. Резултатите също така са консистентни при всички стратифициращи фактори за стадия на заболяването и вида на BRAF V600 мутацията.

Таблица 14 Резултати за оценената от изследователя ПБП в проучване BRF115532 (първичен анализ COMBI-AD)

| Показател на ПБП | Дабрафениб + Траметиниб N=438 | Плацебо N=432 |
|--|-------------------------------------|------------------------|
| Брой събития, n (%) | 166 (38%) | 248 (57%) |
| Рецидив | 163 (37%) | 247 (57%) |
| Рецидив с далечна метастаза | 103 (24%) | 133 (31%) |
| Смърт | 3 (<1%) | 1 (<1%) |
| Медиана (месеци) (95% CI) | NE (44,5; NE) | 16,6 (12,7; 22,1) |
| Коефициент на риска ^[1] (95% CI) | | 0,47 (0,39; 0,58) |
| р-стойност ^[2] | | $1,53 \times 10^{-14}$ |
| 1-годишна честота (95% CI) | 0,88 (0,85; 0,91) | 0,56 (0,51; 0,61) |
| 2-годишна честота (95% CI) | 0,67 (0,63; 0,72) | 0,44 (0,40; 0,49) |
| 3-годишна честота (95% CI) | 0,58 (0,54; 0,64) | 0,39 (0,35; 0,44) |

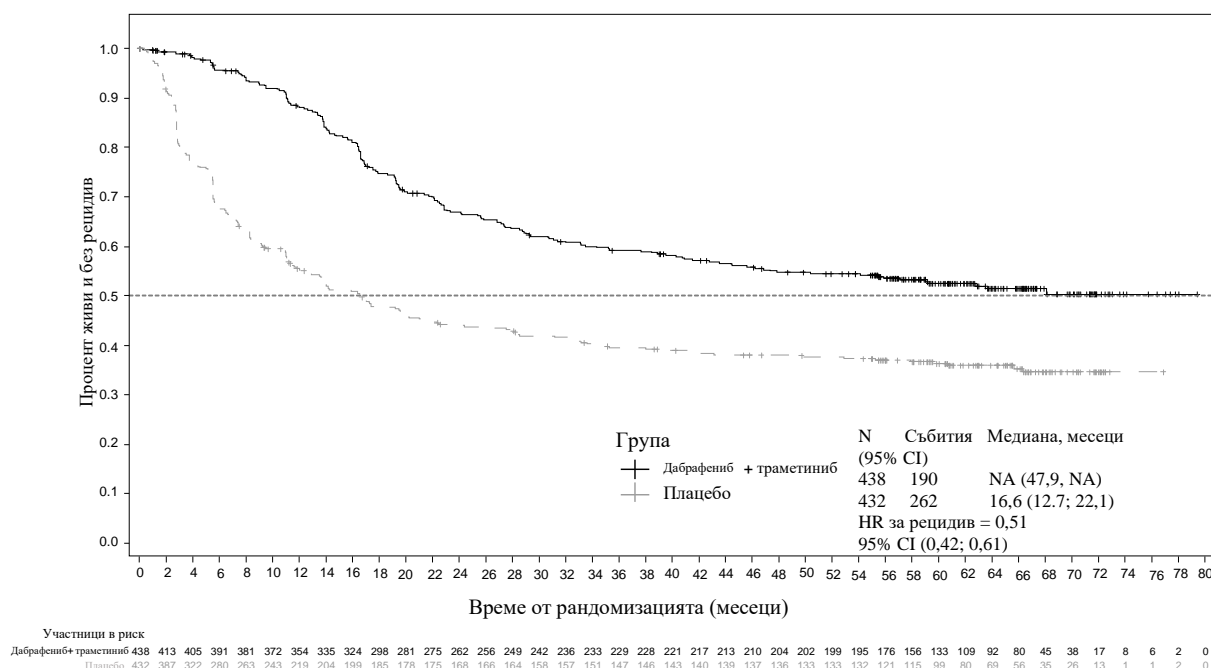
^[1] Коефициентът на риска е получен от стратифициран модел на Рике.

^[2] Р-стойността е получена от двустранен стратифициран logrank тест (стратифициращите фактори са стадий на заболяването – IIIA спрямо IIIB спрямо IIIC – и вида на BRAF V600 мутацията – V600E спрямо V600K)

NE = не се оценява

Въз основа на актуализиране на данните с допълнителни 29 месеца проследяване в сравнение с първичния анализ (минимално проследяване 59 месеца), ползите по отношение на ПБП се запазват с изчислен HR 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (Фигура 4). 5-годишната честота на ПБП е 52% (95% CI: 48, 58) в рамото с комбинирана терапия, в сравнение с 36% (95% CI: 32, 41) в рамото на плацебо.

Фигура 4 Криви на Kaplan-Meier за ПБП за проучване BRF115532 (ITT популация, актуализирани резултати)



Въз основа на 153 събития (60 [14%] в рамото на комбинираната терапия и 93 [22%] в рамото на плацебо), съответстващи на 26% информационна фракция от общата цел от 597 събития, свързани с ОП, изчисленият коефициент на риска за ОП е 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; $p=0,0006$). Тези резултати не покриват предварително определените граници, за да се претендира за статистическа значимост в този първи междинен анализ на ОП (HR=0,50; $p=0,000019$). Изчислената преживяемост на 1-вата и 2-рата година от рандомизацията е съответно 97% и 91% в рамото на комбинираната терапия и 94% и 83% в рамото на плацебо.

Недребноклетъчен белодробен карцином

Проучване BRF113928

Ефикасността и безопасността на дабрафениб в комбинация с траметиниб са проучени в многоцентрово, нерандомизирано и открито проучване фаза II с три кохорти, в което са включени пациенти със Стадий IV на НДКБК с BRAF V600E мутация. Първична крайна точка е била ОЧО, като са използвани RECIST 1.1, оценени от изследователя. Вторичните крайни точки са включвали ПНО, ПБП, ОП, безопасност и популационна фармакокинетика. ОЧО, ПНО и ПБП са били оценени също така от Независима надзорна комисия (Independent Review Committee, IRC) като анализ за чувствителност.

Кохортите са включени последователно:

- Кохорта А: Монотерапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно), включени са 84 пациенти. 78 пациенти са имали предшестващо системно лечение на тяхното метастазирало заболяване.
- Кохорта Б: Комбинирана терапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно и траметиниб 2 mg веднъж дневно), включени са 59 пациенти. 57 пациенти са имали 1-3 линии предшестващо системно лечение на тяхното метастазирало заболяване. 2 пациенти не са имали предшестващо системно лечение и са включени в анализа на пациентите от Кохорта В.
- Кохорта В: Комбинирана терапия (дабрафениб 150 mg два пъти дневно и траметиниб 2 mg веднъж дневно), включени са 34 пациенти. Всички пациенти са получавали проучвания лекарствен продукт като първа линия терапия за метастазирало заболяване.

От общо 93 пациенти, включени в кохорти Б и В на комбинирана терапия, повечето са били от европеидната раса (>90%), отношението жени спрямо мъже е било подобно (54% спрямо 46%), с медиана на възрастта 64 години при пациентите, провеждащи втора или следваща линия терапия, и 68 години при пациентите, провеждащи първа линия терапия. Повечето пациенти (94%), включени в кохортите, лекувани с комбинирана терапия са имали ECOG скор за функционално състояние 0 или 1. 26 (28%) са били непущачи. Мнозинството от пациентите са имали хистология на несквамозен карцином. В популацията с предшестващо лечение, 38 пациенти (67%) са имали една линия предшестващо системно лечение за метастазирало заболяване.

По време на първичния анализ, първичната крайна точка на оценена от изследователя ОЧО, в популацията, провеждаща първа линия терапия е била 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), а в популацията с предшестващо лечение – 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Постига се статистическа значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза, че ОЧО на дабрафениб в комбинация с траметиниб в популацията с НДКБК е по-малка или равна на 30%. Резултатите за ОЧО, оценена от IRC са в съответствие с оценката на изследователя. Ефикасността на комбинацията с траметиниб е по-добра при индиректно сравнение с приложението на дабрафениб като монотерапия в Кохорта А. Окончателният анализ за ефикасност, извършен 5 години след първата доза на последния участник е представен в Таблица 15.

Таблица 15 Обобщение на резултатите за ефикасност в кохортите на комбинирана терапия според изследователя и независим радиологичен преглед

| Крайна точка | Анализ | Комбинация 1 ^{-ва} линия N=36 ¹ | Комбинация 2 ^{-ра} линия плюс N=57 ¹ |
|---|------------------|--|--|
| Потвърден общ отговор n (%) (95% CI) | От изследователя | 23 (63,9%) (46,2, 79,2) | 39 (68,4%) (54,8, 80,1) |
| | От IRC | 23 (63,9%) (46,2, 79,2) | 36 (63,2%) (49,3, 75,6) |
| Медиана на ПНО месеци (95% CI) | От изследователя | 10,2 (8,3, 15,2) | 9,8 (6,9, 18,3) |
| | От IRC | 15,2 (7,8, 23,5) | 12,6 (5,8, 26,2) |
| Медиана на ПБП месеци (95% CI) | От изследователя | 10,8 (7,0, 14,5) | 10,2 (6,9, 16,7) |
| | От IRC | 14,6 (7,0, 22,1) | 8,6 (5,2, 16,8) |
| Медиана на ОП месеци (95% CI) | - | 17,3 (12,3, 40,2) | 18,2 (14,3, 28,6) |

¹ заключване на данните: 7 януари 2021 г.

Удължаване на QT интервала

Най-тежко удължаване на QTc от >60 милисекунди (msec) е наблюдавано при 3% от участниците на лечение с дабрафениб (един >500 msec в интегрираната популация, при която е изследвана безопасността). В проучване фаза III MEK115306 нито един пациент, лекуван с траметиниб в комбинация с дабрафениб, не е имал най-лошия случай на удължаване на QTcB >500 msec; QTcB е бил удължен повече от 60 msec спрямо изходното ниво при 1% (3/209) от пациентите. Във проучването фаза III MEK116513 четирима пациенти (1%), лекувани с траметиниб в комбинация с дабрафениб, са имали удължаване на QTcB Степен 3 (>500 msec). Двама от тези пациенти са имали удължаване на QTcB Степен 3 (>500 msec), което също така е било удължаване >60 msec спрямо изходното ниво.

Потенциалният ефект на дабрафениб върху удължаването на QT интервала е оценен в специално проучване на QT при многократно прилагане. Супратерапевтична доза 300 mg дабрафениб два пъти дневно е приложена при 32 участника с позитивни за BRAF V600 мутация тумори. Не е наблюдаван клинично значим ефект на дабрафениб или неговите метаболити върху QTc интервала.

Други проучвания – анализ на лечението на пирексия

Проучване CPDR001F2301 (COMBI-i) и проучване CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Пирексия се наблюдава при пациенти, лекувани с дабрафениб и траметиниб като комбинирано лечение. В първоначалните проучвания за разрешаване за употреба, по отношение на комбинираното лечение в условията на неоперабилен или метастазирал меланом (COMBI-d и COMBI-v; общо N=559), както и в условията на адювантна терапия на меланом (COMBI-AD, N=435), се препоръчва спиране употребата само на дабрафениб в случай на пирексия (температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). В две последващи проучвания при неоперабилен или метастазирал меланом (COMBI-i контролно рамо, N=264), както и в условията на адювантна терапия на меланом (COMBI-Aplus, N=552), се препоръчва прекратяване употребата и на двата лекарствени продукта, когато температурата на пациента е $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) или при първия симптом на пирексия (COMBI-i; COMBI-Aplus при повторно възникваща пирексия). В COMBI-i и COMBI-Aplus има по-ниска честота на пирексия степен 3/4, усложнена пирексия, хоспитализация поради сериозни нежелани събития от особен интерес (adverse events of special interest, AESIs) свързани с пирексия, времето, прекарано в пирексия като AESIs и окончателно спиране и на двата лекарствени продукта поради пирексия като AESIs (като последното е само за условията на адювантна терапия) спрямо COMBI-d, COMBI-v и COMBI-AD. Проучването

COMBI-Aplus достига своята първична крайна точка със съставна честота 8,0% (95% CI: 5,9, 10,6) за пирексия степен 3/4, хоспитализация поради пирексия или окончателно спиране поради пирексия спрямо 20,0% (95% CI: 16,3, 24,1) при историческите контроли (COMBI-AD).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с дабрафениб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при меланом и солидни злокачествени тумори (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Дабрафениб се абсорбира перорално с медиана на времето за постигане на пикова плазмена концентрация 2 часа след прием на дозата. Средната абсолютна бионаличност на перорално приет дабрафениб е 95% (90% CI: 81, 110%). Експозицията на дабрафениб (C_{max} и AUC) се повишава пропорционално на дозата между 12 и 300 mg след прием на единична доза, но повишението ѝ е по-малко от пропорционално на дозата след многократно прилагане два пъти дневно. Наблюдавано е понижаване на експозицията при многократно прилагане, което най-вероятно се дължи на индуциране на собствения му метаболизъм. Средното отношение на AUC на кумулиране Ден 18/Ден 1 е било 0,73. След приложение на 150 mg два пъти дневно, средната геометрична стойност на C_{max} , AUC(0- τ) и концентрацията преди прилагане на дозата (C_t) са били съответно 1 478 ng/ml, 4 341 ng*hr/ml и 26 ng/ml.

Приложението на дабрафениб с храна намалява бионаличността му (C_{max} и AUC намаляват съответно с 51% и 31%) и забавя абсорбцията на дабрафениб капсули в сравнение с приема му на гладно.

Разпределение

Дабрафениб се свързва с човешките плазмени протеини, като 99,7% е в свързано състояние. Обемът на разпределение в стационарно състояние след интравенозно приложение на микродоза е 46 l.

Биотрансформация

Метаболизмът на дабрафениб се медуира главно от CYP2C8 и CYP3A4 до образуване на хидроксидабрафениб, който се окислява допълнително чрез CYP3A4 до образуване на карбоксидабрафениб. Карбоксидабрафениб може да се декарбоксилира чрез неензимен процес до образуване на дезметилдабрафениб. Карбоксидабрафениб се екскретира с жлъчката и урината. Дезметилдабрафениб може да се образува и в червата и да се реабсорбира. Дезметилдабрафениб се метаболизира чрез CYP3A4 до оксидативни метаболити. Терминалният полуживот на хидроксидабрафениб е аналогичен с този на основното вещество с полуживот 10 часа, докато карбокси- и дезметил-метаболитите са показали по-дълго време на полуживот (21-22 часа). Средните отношения AUC на метаболита към AUC на основното вещество след многократно приложение са били 0,9, 11 и 0,7 съответно за хидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениб. Въз основа на експозиция, относителна активност и фармакокинетични свойства, хидрокси- и дезметилдабрафениб най-вероятно допринасят за клиничната активност на дабрафениб, докато активността на карбоксидабрафениб най-вероятно не е значима.

In vitro оценка на потенциала за лекарствени взаимодействия

Дабрафениб е субстрат на човешкия Р-гликопротеин (Pgp) и човешкия BCRP *in vitro*. Обаче тези транспортни протеини имат минимално влияние върху пероралната бионаличност и елиминирането на дабрафениб, и рискът от клинично значими лекарствени взаимодействия с инхибитори на Pgp или BCRP е нисък. Нито дабрафениб, нито трите му активни метаболита са показали инхибиторна активност към Pgp *in vitro*.

Въпреки че дабрафениб и метаболитите му, хидроксидабрафениб, карбоксидабрафениб и дезметилдабрафениб, са показали инхибиторна активност *in vitro* спрямо човешкия транспортер на органични аниони (OAT) 1 и OAT3 и е установено, че дабрафениб и неговият дезметил-метаболит са инхибитори на транспортера на органични катиони 2 (OCT2) *in vitro*, въз основа на клиничната експозиция на дабрафениб и неговите метаболити, рискът от лекарствено взаимодействие при тези транспортери е минимален.

Елиминиране

Терминалният полуживот на дабрафениб след еднократна интравенозна микродоза е 2,6 часа. Терминалният полуживот на дабрафениб след единична перорална доза е 8 часа, поради ограничено от абсорбцията елиминиране след перорално приложение (flip-flop фармакокинетика). Плазменият клирънс след интравенозно приложение е 12 l/h.

След перорално приложение основният път на елиминиране на дабрафениб е метаболизъм, медиран от CYP3A4 и CYP2C8. Вещества, сродни на дабрафениб, се екскретират главно във фецеса, като 71% от пероралната доза се открива във фецеса; 23% от дозата се открива в урината само под формата на метаболити.

Специални популации пациенти

Чернодробно увреждане

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че леко повишените нива на билирубин и/или AST (според класификацията на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute [NCI])) не повлияват в значима степен пероралния клирънс на дабрафениб. Освен това, лекото чернодробно увреждане, определено по нивата на билирубин и AST, не е оказало значим ефект върху плазмените концентрации на метаболитите на дабрафениб. Няма налични данни при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане. Тъй като чернодробния метаболизъм и жлъчната секреция са основните пътища на елиминиране на дабрафениб и метаболитите му, приложението на дабрафениб при пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че лекото бъбречно увреждане не повлиява пероралния клирънс на дабрафениб. Въпреки че данните от пациенти с умерено тежко бъбречно увреждане са ограничени, е възможно те да показват липса на клинично значим ефект. Няма налични данни при лица с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ възрастта няма значим ефект върху фармакокинетиката на дабрафениб. Възраст над 75 години е била значим предиктор за плазмените концентрации на карбокси- и дезметилдабрафениб, с 40% по-висока експозиция при лица на възраст ≥ 75 години, в сравнение с лица на възраст <75 години.

Телесно тегло и пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ е установено, че полът и теглото повлияват клирънса на дабрафениб след перорален прием. Телесното тегло повлиява и обема на разпределение след перорален прием и клирънса. Тези фармакокинетични разлики не се считат за клинично значими.

Раса

Популационният фармакокинетичен анализ не показва значима разлика във фармакокинетиката на дабрафениб между азиатците и пациентите от европейската раса. Няма достатъчно данни, за да се оцени потенциалния ефект на други раси върху фармакокинетиката на дабрафениб.

Педиатрична популация

Не са провеждани проучвания за изследване на фармакокинетиката на дабрафениб при педиатрични пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания за канцерогенност не са провеждани с дабрафениб. Дабрафениб не е показал мутагенен или кластогенен ефект при *in vitro* тестове при бактерии и култури от клетки на бозайници, както и при *in vivo* микронуклеарни анализи при гризачи.

В комбинирани проучвания при плъхове за женския фертилитет, ранно ембрионално и ембриофетално развитие, при бременни женски плъхове е наблюдавано намаляване на броя на жълтите тела в яйчниците при доза от 300 mg/kg/дневно (приблизително 3 пъти човешката клинична експозиция според AUC). Не са наблюдавани ефекти върху естралния цикъл, чифтосването или индексите на фертилитета. Токсичност за развитието, включително ембрионален леталитет и вентрикуларни септални дефекти и разлики във формата на тимуса, са наблюдавани при дози от 300 mg/kg/дневно, а при дози ≥ 20 mg/kg/дневно ($\geq 0,5$ пъти човешката клинична експозиция според AUC) са наблюдавани и забавено скелетно развитие и намалено телесно тегло на плода.

Не са провеждани проучвания за мъжкия фертилитет с дабрафениб. Обаче в проучвания с многократно приложение е наблюдавана тестикуларна дегенерация/изчерпване при плъхове и кучета ($\geq 0,2$ пъти човешката клинична експозиция според AUC). Промените в тестисите все още са персистирали след 4-седмичен период на възстановяване (вж. точка 4.6).

Сърдечносъдови ефекти, включително коронарна дегенерация/некроза и/или кръвоизлив, хипертрофия/хеморагия на сърдечна атриовентрикуларна клапа и фиброваскуларна пролиферация на предсърдията, са наблюдавани при кучета (≥ 2 пъти клиничната експозиция според AUC). При мишки е наблюдавано фокално артериално/периваскуларно възпаление в различни тъкани и при плъхове е наблюдавана повишена честота на дегенерация на чернодробната артерия и спонтанна кардиомиоцитна дегенерация с възпаление (спонтанна кардиомиопатия) ($\geq 0,5$ и $0,6$ пъти клиничната експозиция, съответно за плъхове и мишки). При мишки са наблюдавани чернодробни ефекти, включително хепатоцелуларна некроза и възпаление ($\geq 0,6$ пъти клиничната експозиция). Бронхоалвеоларно възпаление на белите дробове е наблюдавано при някои кучета при доза ≥ 20 mg/kg/дневно (≥ 9 пъти човешката клинична експозиция според AUC) и е било свързано с повърхностно и/или затруднено дишане.

Обратими хематологични ефекти са наблюдавани при кучета и плъхове след приложение на дабрафениб. В проучвания с продължителност до 13 седмици при кучета и плъхове са наблюдавани понижаване на броя на ретикулоцитите и/или еритроцитната маса (съответно ≥ 10 и $1,4$ пъти клиничната експозиция).

В проучвания за токсичност при млади плъхове са наблюдавани ефекти върху растежа (по-малка дължина на дългите кости), бъбречна токсичност (тубулни депозити, повишена честота на кортикални кисти и тубулна базофилия, и обратимо повишаване на концентрациите на урея и/или креатинин) и тестикуларна токсичност (дегенерация и тубуларна дилатация) ($\geq 0,2$ пъти клиничната експозиция при възрастни въз основа на AUC).

Дабрафениб е показал фототоксичност в *in vitro* тест върху миши фибробласти (3T3 Neutral Red Uptake (NRU) и *in vivo* в дози ≥ 100 mg/kg (>44 пъти клиничната експозиция въз основа на C_{max}) в проучване за перорална фототоксичност при неокосмени мишки.

Комбинация с траметиниб

В проучване при кучета, при които траметиниб и дабрафениб са прилагани в комбинация в продължение на 4 седмици, признаците на гастроинтестинална токсичност и понижен брой на лимфните клетки в тимуса се наблюдават при по-ниска експозиция, отколкото при самостоятелно прилагане на траметиниб при кучета. Иначе се наблюдава подобна токсичност, както при сравними проучвания при монотерапия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Колоиден силициев диоксид

Състав на капсулата

Червен железен оксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Хипромелоза (E464)

Печатно мастило

Черен железен оксид (E172)
Шеллак
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачна, бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка на винт и сушител силикагел.

Всяка бутилка съдържа 28 или 120 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tafinlar 50 mg твърди капсули

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

Tafinlar 75 mg твърди капсули

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 август 2013 г.
Дата на последно подновяване: 08 май 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Словения

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tafinlar 50 mg твърди капсули
дабрафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 50 mg дабрафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

28 капсули
120 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа сушител, да не се изважда и да не се яде.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tafinlar 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tafinlar 50 mg капсули
дабрафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 50 mg дабрафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

28 капсули
120 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tafinlar 75 mg твърди капсули
дабрафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 75 mg дабрафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

28 капсули
120 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Съдържа сушител, да не се изважда и да не се яде.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

tafinlar 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tafinlar 75 mg капсули
дабрафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 75 mg дабрафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

28 капсули
120 капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Tafinlar 50 mg твърди капсули

Tafinlar 75 mg твърди капсули

дабрафениб (dabrafenib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tafinlar и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tafinlar
3. Как да приемате Tafinlar
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tafinlar
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Tafinlar и за какво се използва

Tafinlar е лекарство, което съдържа активното вещество дабрафениб. То се използва или самостоятелно или в комбинация с друго лекарство, съдържащо траметиниб за лечение на възрастни с вид кожен рак, наречен меланом, който се е разпространил в други части на тялото или не може да се отстрани оперативно.

Tafinlar в комбинация с траметиниб се използва също за предпазване от повторна поява на меланом, след като той е бил отстранен оперативно.

Tafinlar в комбинация с траметиниб се използва също така за лечение на вид рак на белия дроб, наречен недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК).

Двата вида рак имат специфична промяна (мутация) в ген, наречен BRAF, във V600 позицията. Тази мутация в гена може да е довела до развитието на съответния рак. Вашето лекарство атакува белтъци, произвеждани от този мутантен ген, и забавя или спира развитието на рака.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Tafinlar

Tafinlar трябва да се използва само за лечение на меланоми и НДКБК с BRAF мутация. По тази причина преди започване на лечение Вашият лекар ще Ви направи изследване за тази мутация.

Ако Вашият лекар реши, че ще се лекувате с комбинацията Tafinlar и траметиниб, **прочетете внимателно листовката на траметиниб, както и тази листовка.**

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Не приемайте Tafinlar

- ако сте алергични към дабрафениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Tafinlar. Вашият лекар трябва да знае, ако Вие:

- имате някакви **проблеми с черния дроб**;
- имате или някога сте имали **бъбречни проблеми**;
Докато приемате Tafinlar Вашият лекар може да Ви взема кръвни проби, за да проследява чернодробната и бъбречната Ви функция;
- **сте имали друг вид рак, различен от меланом или НДКБК**, тъй като може да сте изложени на повишен риск от развитие на други кожни и некожни видове рак при прием на Tafinlar.

Преди да приемете Tafinlar в комбинация с траметиниб, Вашият лекар трябва да знае ако:

- имате сърдечни проблеми, като сърдечна недостатъчност или проблеми със сърдечния ритъм;
- имате проблеми с очите, включително запушване на вената, през която се оттича кръвта от окоето (оклузия на ретиналната вена) или подуване на окоето, което може да се дължи на задръжка на течност (хориоретинопатия);
- имате някакви проблеми с белия дроб, включително затруднено дишане, често пъти съпроводено от суха кашлица, задух или умора;
- имате или сте имали стомашно-чревни проблеми като дивертикулит (възпалено торбовидно разширение на стената на дебелото черво) или метастази в стомашно-чревния тракт.

Говорете с Вашия лекар, ако смятате, че някое от посочените може да се отнася за Вас.

Състояния, за които може да се наложи да се следите

Някои хора, които приемат Tafinlar, развиват други състояния, които може да са сериозни. Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да се наблюдавате, докато приемате това лекарство. Някои от тези симптоми (кръвоизлив, треска, промени в кожата и очни проблеми) са споменати накратко в тази точка, но по-детайлна информация може да намерите в точка 4, „Възможни нежелани реакции“.

Кръвоизлив

Приемът на Tafinlar в комбинация с траметиниб, може да причини сериозен кръвоизлив, включително в мозъка, храносмилателната система (стомаха, ректума, червата), белия дроб и други органи и да доведе до смърт. Симптомите могат да включват:

- главоболие, замаяност, усещане за слабост;
- отделяне на кръв с изпражненията или отделяне на черни изпражнения;
- отделяне на кръв с урината;
- коремна болка;
- изкашляне / повръщане на кръв.

Уведомете Вашия лекар, колкото се може по-скоро, ако получите някой от тези симптоми.

Треска

Приемът на Tafinlar или на комбинацията Tafinlar и траметиниб може да причини треска, въпреки че е по-вероятно да се случи, ако приемате комбинацията (вижте също точка 4). В някои случаи хората с треска могат да получат ниско кръвно налягане, замаяност или други симптоми.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако температурата Ви се покачи над 38°C или ако почувствате повишаване на температурата, докато приемате това лекарство.

Сърдечно заболяване

Tafinlar може да причини сърдечни проблеми или да влоши вече съществуващи сърдечни проблеми (вижте също „Сърдечни проблеми“ в точка 4) при пациенти, приемащи Tafinlar в комбинация с траметиниб.

Уведомете Вашия лекар, ако имате сърдечно заболяване. Вашият лекар ще проведе изследвания, за да провери дали сърцето Ви работи правилно преди и по време на лечението с Tafinlar в комбинация с траметиниб. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако почувствате, че сърцето Ви бие силно, препуска или бие неравномерно, или ако почувствате замаяност, умора, световъртеж, задух, или подуване на краката. При необходимост, Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението Ви или да го спре напълно.

Промени по кожата, които може да са признак на нов рак на кожата

Вашият лекар ще прегледа кожата Ви преди да започнете да приемате това лекарство и ще я преглежда редовно по време на лечението. **Информирайте незабавно Вашия лекар**, ако забележите промени по Вашата кожата, докато приемате това лекарство или след края на лечението (вижте също точка 4).

Очни проблеми

Вашият лекар трябва да преглежда очите Ви, докато сте на лечение с това лекарство. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако получите зачервяване и дразнене на очите, замъглено зрение, болка в очите или други зрителни промени, по време на лечението (вижте също точка 4).

Tafinlar, прилаган в комбинация с траметиниб, може да доведе до проблеми с очите, включително слепота. Траметиниб не се препоръчва, ако някога сте имали запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена). Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите следните симптоми на проблеми с очите: замъглено зрение, загуба на зрението или други зрителни промени, цветни точки в зрителното поле или ореоли (виждане на замъглени граници около предметите) по време на Вашето лечение. При необходимост, Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението Ви или да го спре напълно.

➔ Прочетете информацията за треска, промени в кожата и очни проблеми в точка 4 на тази листовка. Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите някой от изброените признаци и симптоми.

Чернодробни проблеми

Tafinlar в комбинация с траметиниб може да причини проблеми с черния дроб, които могат да доведат до сериозни състояния, като хепатит или чернодробна недостатъчност, което може да бъде с летален изход. Вашият лекар ще Ви проследява периодично. Признаците, че Вашият дроб не работи добре могат да включват:

- загуба на апетит;
- гадене;
- повръщане;
- болка в стомаха (корема);
- пожълтяване на кожата или на бялото на очите (жълтеница);
- потъмняване на урината;
- сърбеж на кожата.

Уведомете Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро, ако получите някой от тези симптоми.

Мускулна болка

Tafinlar в комбинация с траметиниб може да предизвика разрушаване на мускули (рабдомиолиза). **Уведомете Вашия лекар**, колкото е възможно по-скоро, ако получите някой от тези симптоми:

- мускулна болка;
- потъмняване на урината поради увреждане на бъбреците.

Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението или изцяло да го спре.

Перфорация на стомаха или червата

Приемът на комбинацията Tafinlar и траметиниб може да повиши риска от перфорация на стената на червата. **Информирайте Вашия лекар** колкото се може по-бързо, ако имате силна коремна болка.

Сериозни кожни реакции

Съобщават се сериозни кожни реакции при пациенти, приемащи Tafinlar в комбинация с траметиниб. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви промени по кожата си (вж. точка 4 за симптоми, за които трябва да следите).

Възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли

Възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли (саркоидоза). Обичайните симптоми на саркоидоза могат да включват кашлица, задух, подути лимфни възли, зрителни смущения, повишена температура, умора, болка и подуване на ставите, както и болезнени подутини по кожата. Кажете на Вашия лекар, ако получите някои от тези симптоми.

Нарушения на имунната система

В редки случаи Tafinlar в комбинация с траметиниб може да причини заболяване (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза или HLH (haemophagocytic lymphohistiocytosis)), при което имунната система произвежда твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити. Симптомите могат да включват уголемен черен дроб и/или далак, кожен обрив, увеличаване на лимфните възли, проблеми с дишането, лесна поява на синини, бъбречни нарушения и сърдечни проблеми. Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите множество симптоми, като например повишена температура, подути лимфни възли, синини или кожен обрив по едно и също време.

Деца и юноши

Tafinlar не се препоръчва при деца и юноши. Ефектите на Tafinlar при хора на възраст под 18 години не са известни.

Други лекарства и Tafinlar

Преди да започнете лечението трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва и лекарства, които се отпускат без рецепта.

Някои лекарства може да повлияят на действието на Tafinlar или да повишат риска от поява на нежелани реакции. Tafinlar също може да повлияе на действието на някои други лекарства.

Такива лекарства са:

- **лекарства за предпазване от бременност (контрацептиви)**, съдържащи хормони, като хапчета, инжекции или лепенки;
- варфарин и аценокумарол, лекарства които се използват за **разреждане на кръвта**;
- дигоксин, лекарство за лечение на **сърдечни заболявания**;
- лекарства за лечение на **гъбични инфекции**, като кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол;
- някои блокери на калциевите канали, използвани за лечение на **високо кръвно налягане**, като дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин или верапамил;
- лекарства за лечение на **рак**, като кабазитаксел;
- някои лекарства за **намаляване на мазнините (липидите)** в кръвта, като гемфиброзил;
- някои лекарства, които се използват за лечение на определени **психични заболявания**, като халоперидол;
- някои **антибиотици**, като кларитромицин, доксициклин и телитромицин;
- някои лекарства за лечение на **туберкулоза (ТВ)**, като рифампицин;
- някои лекарства, които намаляват нивата на **холестерола**, като аторвастатин и симвастатин;
- някои **имуносупресори**, като циклоспорин, такролимус и сиролимус;
- някои **противовъзпалителни** лекарства, като дексаметазон и метилпреднизолон;
- някои лекарства за лечение на **ХИВ**, като ритонавир, ампренавир, индинавир, дарунавир, делавирдин, ефавиренц, фозампренавир, лопинавир, нелфинавир, типранавир, саквинавир и атазанавир;
- някои лекарства, които се използват за **облекчаване на болка**, като фентанил и метадон;
- лекарства за лечение на гърчове (**епилепсия**), като фенитоин, фенобарбитал, примидон, валпроева киселина или карбамазепин;
- **антидепресанти**, като нефазодон и растителното лекарство жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

➔ **Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра**, ако приемате някое от тези лекарства (или ако не сте сигурни за нещо). Вашият лекар може да реши да коригира дозата Ви.

Водете си списък на лекарствата, които приемате, за да може да го покажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Бременност, кърмене и фертилитет

Tafinlar не се препоръчва по време на бременност.

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди употребата на това лекарство. Tafinlar не се препоръчва по време на бременност, тъй като е възможно да увреди плода.
- Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате надежден метод за предпазване от бременност, докато приемате Tafinlar и в продължение на поне 2 седмици, след като спрете приема му и в продължение на поне 16 седмици след приема на последната доза траметиниб, при прилагане в комбинация с Tafinlar.
- Лекарствата за предпазване от бременност, които съдържат хормони (като хапчета, инжекции или лепенки), могат да не действат добре, докато приемате Tafinlar или комбинираното лечение (Tafinlar и траметиниб). Трябва да използвате друг ефективен метод за предпазване от бременност, за да не забременеете, докато приемате това лекарство. Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за съвет.
- Ако забременеете, докато приемате това лекарство, незабавно говорете с Вашия лекар.

Tafinlar не се препоръчва по време на кърмене.

Не е известно дали съставките на това лекарство преминават в кърмата.

Ако кърмите или планирате да кърмите, трябва да се посъветвате с Вашия лекар. Вие и Вашият лекар ще решите дали да приемате това лекарство или да кърмите.

Фертилитет – мъже и жени

Проучвания при животни са показали, че активното вещество дабрафениб може трайно да намали мъжкия фертилитет. Освен това мъже, които приемат Tafinlar, може да имат намален брой на сперматозоидите в спермата и броят на сперматозоидите може да не се върне до нормалните стойности след спиране на приема на лекарството.

Преди да започнете лечение с Tafinlar, говорете с Вашия лекар за възможностите за подобряване на шанса да имате деца в бъдеще.

Прием на Tafinlar с траметиниб: траметиниб може да увреди фертилитета, както при мъжете, така и при жените.

Ако имате допълнителни въпроси относно ефекта на това лекарство върху броя на сперматозоидите, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Шофиране и работа с машини

Tafinlar може да има нежелани лекарствени реакции, които може да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини.

Избягвайте шофиране и работа с машини, ако имате проблеми със зрението или ако се чувствате уморени или слаби, или ако чувствате липса на енергия.

Описание на тези нежелани реакции може да намерите в точки 2 и 4.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни за нещо. Дори Вашето основно заболяване, симптомите и лечението може да повлияят способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как да приемате Tafinlar

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да приемате

Обичайната доза на Tafinlar е по две капсули от 75 mg два пъти дневно (което отговаря на дневна доза от 300 mg), приета самостоятелно или в комбинация с траметиниб.

Препоръчителната доза траметиниб, когато се прилага в комбинация с Tafinlar, е 2 mg веднъж дневно.

Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да намали дозата Ви.

Tafinlar се предлага и като капсули от 50 mg, ако се препоръчва намаляване на дозата.

Не приемайте по-голяма доза Tafinlar, отколкото Ви е препоръчал Вашият лекар, тъй като това може да повиши риска от нежелани реакции.

Как да го приемате

Поглъщайте капсулите цели с вода, една след друга.

Не дъвчете и не чупете капсулите, тъй като по този начин те ще загубят ефекта си.

Приемайте Tafinlar два пъти дневно на празен стомах. Това означава, че:

- след прием на Tafinlar, трябва да изчакате **поне 1 час** преди да се храните или
- след хранене, трябва да изчакате **най-малко 2 часа** преди да приемете Tafinlar

Приемайте Tafinlar сутрин и вечер, с интервал от около 12 часа. Приемайте дозата Tafinlar по едно и също време на деня сутрин и вечер. Това ще Ви помогне да не забравяте да приемате капсулите.

Не приемайте сутрешната и вечерна доза Tafinlar наведнъж.

Ако сте приели повече от необходимата доза Tafinlar

Ако приемете твърде много капсули Tafinlar, **свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за съвет**. Ако е възможно, покажете им опаковката на Tafinlar и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете Tafinlar

Ако закъснението при пропуснатата доза е по-малко от 6 часа, приемете я веднага, след като се сетите.

Ако закъснението при пропуснатата доза е повече от 6 часа, пропуснете я и приемете следващата доза по обичайното време. След това продължете приема на капсулите по обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Tafinlar

Приемайте Tafinlar толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Не спирайте приема на лекарството, освен ако Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра не са Ви посъветвали.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Как да приемате Tafinlar в комбинация с траметиниб

- Приемайте Tafinlar в комбинация с траметиниб точно както Ви е казал Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт. Не променяйте дозата и не спирайте Tafinlar или траметиниб, освен Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт не Ви каже да го направите.
- Приемайте **Tafinlar два пъти дневно**, а **траметиниб** приемайте **веднъж дневно**. Може да е полезно за Вас да си изградите навик да приемате двете лекарства по едно и също време всеки ден. Интервалът между приема на двете дози Tafinlar трябва да бъде 12 часа. Когато траметиниб се прилага в комбинация с Tafinlar трябва да се приема **или** със сутрешната доза Tafinlar **или** с вечерната доза Tafinlar.
- Приемайте Tafinlar и траметиниб на гладно, поне час преди или два часа след хранене. Приемайте ги цели с чаша вода.
- Ако пропуснете една доза Tafinlar или траметиниб, вземете я колкото се може по-скоро. Не приемайте пропуснатата доза, а просто вземете следващата доза в обичайното време:
 - Ако остават по-малко от 6 часа до следващата доза Tafinlar, която се приема два пъти дневно.
 - Ако остават по-малко от 12 часа до следващата доза траметиниб, която се приема веднъж дневно.
- Ако сте приели прекалено много Tafinlar или траметиниб, незабавно се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт. Ако е възможно вземете капсулите Tafinlar и таблетките траметиниб със себе си. Ако е възможно ги покажете, заедно с листовките на Tafinlar и траметиниб.
- Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да прецени, че трябва да приемате по-ниска доза Tafinlar и/или траметиниб. Приемайте такива дози Tafinlar и траметиниб, каквито Ви кажат Вашият лекар, медицинска сестра или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни сериозни нежелани реакции

Проблеми, свързани с кръвене

Tafinlar може да причини сериозни проблеми, свързани с кръвене, особено в мозъка, когато се приема в комбинация с траметиниб. Незабавно се обадете на Вашия лекар или медицинска сестра, или потърсете медицинска помощ, ако имате някакви необичайни признаци на кръвене, включително:

- главоболие, замаяност или слабост;
- изкашляне на кръв или кръвни съсиреци;
- повръщано, в което има кръв или повръщано, което прилича на „утайка от кафе“;
- червени или черни изпражнения, които приличат на катран.

Треска

Приемът на Tafinlar може да причини треска при повече от 1 на 10 души. **Незабавно уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако развиете треска (температура 38°C или повече) или ако почувствате повишаване на температурата, докато приемате това лекарство.** Те ще направят изследвания, за да се провери дали няма друга причина за треската и ще лекуват проблема.

В някои случаи хора с треска могат да развият ниско кръвно налягане и замаяност. Ако треската е тежка, Вашият лекар може да Ви препоръча да спрете приема на Tafinlar или на Tafinlar и траметиниб, докато лекува треската с други лекарства. След овладяване на треската, Вашият лекар може да Ви препоръча да започнете да приемате Tafinlar отново.

Сърдечни проблеми

Tafinlar може да повлияе на това, колко добре сърцето Ви изпомпва кръвта, когато се приема в комбинация с траметиниб. Това е по-вероятно да засегне хора с вече съществуващ сърдечен проблем. Докато приемате Tafinlar в комбинация с траметиниб ще Ви изследват за сърдечни проблеми. Признаци и симптоми на сърдечни проблеми включват:

- усещане, че сърцето Ви бие силно, препуска или бие неравномерно;
- замаяност;
- умора;
- световъртеж;
- задух;
- подуване на краката.

Кажете на Вашия лекар възможно най-скоро, ако получите някой от тези симптоми, както ако е за първи път, така и ако симптомите се влошат.

Кожни промени

Съобщават се сериозни кожни реакции при пациенти, приемащи Tafinlar в комбинация с траметиниб (с неизвестна честота). Ако забележите някой от следните симптоми:

- червеникави плаки по тялото, които са кръгли или с формата на мишена, с мехури в центъра. Лющене на кожата. Язви в устата, гърлото, носа, по гениталиите и в очите. Тези сериозни кожни обриви могат да бъдат предшествани от висока температура и грипоподобни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън).
 - обширен обрив, висока температура и увеличени лимфни възли (DRESS-синдром или синдром на лекарствена свръхчувствителност).
- ➔ **спрете приема на лекарството и потърсете незабавно медицинска помощ.**

Пациентите, приемащи Tafinlar, могат често (може да засегне до 1 на 10 души) да развият различен тип кожен рак, наречен *кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК)*. Други могат да развият тип кожен рак, наречен *базалноклетъчен карцином (БКК)*. Обикновено тези кожни промени остават локални и могат да се отстранят оперативно, а лечението с Tafinlar може да се продължи без прекъсване.

Някои хора, които приемат Tafinlar, може също да забележат и поява на нови меланоми. Тези меланоми обикновено се отстраняват оперативно, а лечението с Tafinlar може да се продължи без прекъсване.

Вашият лекар ще прегледа кожата Ви преди да започнете да приемате Tafinlar, след това ще я преглежда отново всеки месец, докато приемате лекарството, и в продължение на 6 месеца след като приключите приема на лекарството. Ще прави това, за да проверява за поява на нов кожен рак.

Освен това Вашият лекар ще преглежда главата Ви, шията, устата, лимфните възли и редовно ще Ви се прави КТ (компютърно-томографско) изследване на гърдите и коремната област със скенер. Може да Ви се правят и кръвни изследвания. Тези прегледи се правят, за да се открие, ако друг тип рак, включително сквамозноклетъчен карцином, се развие в организма Ви. Препоръчват се също гинекологичен преглед (при жените) и преглед на ануса преди и в края на лечението Ви.

Проверявайте редовно кожата си, докато приемате Tafinlar

Ако забележите някое от следните:

- нова брадавица;
 - кожна язва или зачервена подутина, която кърви или не зараства;
 - промяна в размера или цвета на съществуваща бенка.
- ➔ **Уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра възможно най-скоро**, ако получите някой от тези симптоми – както ако ги получите за първи път, така и ако те се влошат.

Може да получите кожни реакции (обрив), докато приемате Tafinlar в комбинация с траметиниб. **Говорете с Вашия лекар**, ако получите обрив, докато приемате Tafinlar в комбинация с траметиниб.

Очни проблеми

Пациентите, приемащи Tafinlar самостоятелно могат нечесто (може да засегне до 1 на 100 души) да развият проблем с очите, наречен увеит, който може да увреди зрението Ви, ако не се лекува. Това може да се случи често (може да засегне до 1 на 10 души) при пациенти, приемащи Tafinlar в комбинация с траметиниб.

Увеит може да се развие бързо, като симптомите включват:

- зачервяване и дразнене на очите;
 - замъглено зрение;
 - болка в очите;
 - повишена чувствителност на светлина;
 - движещи се петна пред очите.
- ➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра**, ако развиете тези симптоми.

Tafinlar може да причини очни проблеми, когато се приема в комбинация с траметиниб. Траметиниб не се препоръчва, ако някога сте имали запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена). Вашият лекар може да препоръча да Ви се направи очен преглед преди да приемете и докато приемате Tafinlar в комбинация с траметиниб. Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате траметиниб или да Ви насочи към специалист, ако развиете признаци и симптоми, свързани със зрението, които включват:

- загуба на зрението;
 - зачервяване и дразнене на очите;
 - цветни точки в зрителното поле;
 - ореол (виждане на замъглени граници около предметите);
 - замъглено зрение.
- ➔ **Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако развиете тези симптоми.**

Много е важно да кажете незабавно на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако развиете тези симптоми, особено, ако имате болезнено, зачервено око, което не се оправя бързо. Те може да Ви изпратят на преглед при специалист очен лекар за пълен очен преглед.

Нарушения на имунната система

Ако изпитвате едновременно множество симптоми, като например повишена температура, подути лимфни възли, кръвонасядане или кожен обрив, трябва да кажете на Вашия лекар незабавно. Това може да е признак на заболяване, при което имунната система образува твърде много клетки за борба с инфекциите, наречени хистиоцити и лимфоцити, което може да причини различни симптоми (т.нар. хемофагоцитна лимфохистиоцитоза), вижте точка 2 (с честота „редки“).

Възможни нежелани реакции при пациенти, приемащи Tafinlar самостоятелно

Нежеланите реакции, които може да бъдат наблюдавани, докато приемате Tafinlar самостоятелно са както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Папиллом (вид кожен тумор, който обикновено е безобиден);
- Намален апетит;
- Главоболие;
- Кашлица;
- Гадене, повръщане;
- Диария;
- Задебеляване на външните слоеве на кожата;
- Необичаен косопад или изгъняване на косата;
- Обрив;
- Зачервяване и подуване на дланите, пръстите и стъпалата (вижте „Промени по кожата“ в началото на точка 4);
- Ставни болки, мускулни болки или болка в ръцете или краката;
- Треска (вижте „Треска“ в началото на точка 4);
- Липса на енергия;
- Втрисане;
- Усещане за слабост.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кожни нежелани реакции, включително кожен сквамозноклетъчен карцином (вид рак на кожата), израстъци подобни на брадавици, фиброепителни полипи, неконтролирани кожни разраствания или лезии (базалноклетъчен карцином), суха кожа, сърбеж или зачервяване на кожата, участъци със задебелена, белеща се или покрита с корички кожа (актинична кератоза), кожни лезии, зачервяване на кожата, повишена чувствителност на кожата към слънцето;
- Запек;
- Грипоподобно заболяване;

Чести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания

- Ниски нива на фосфор (хипофосфатемия) в кръвта;
- Повишени нива на кръвната захар (хипергликемия).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Нов меланом;
- Алергична реакция (свръхчувствителност);
- Възпаление на окото (увеит, вижте „Очни проблеми“ в началото на точка 4);
- Възпаление на панкреаса (причиняващо остра коремна болка);
- Възпаление на мастната тъкан под кожата (паникулит);
- Проблеми с бъбреците, бъбречна недостатъчност;
- Възпаление на бъбреците.

Възможни нежелани реакции при едновременен прием на Tafinlar и траметиниб

Когато приемате Tafinlar и траметиниб заедно, може да получите някои от нежеланите реакции, изброени по-горе, въпреки че честотата може да е променена (повишена или понижена).

Възможно е също така да получите **допълнителни нежелани реакции поради приема на траметиниб** по същото време, както Tafinlar.

Уведомете Вашия лекар, колкото е възможно по-скоро, ако получите някой от тези симптоми, за първи път или ако се влошат.

Моля прочетете също листовката на траметиниб за подробности за нежеланите реакции, които може да получите при прием на траметиниб.

Нежеланите реакции, които може да наблюдавате докато приемате Tafinlar в комбинация с траметиниб са както следва:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Възпаление на носа и гърлото;
- Намален апетит;
- Главоболие;
- Замаяност;
- Високо кръвно налягане (хипертония);
- Кървене от различни места в тялото, което може да е леко или сериозно (хеморагия);
- Кашлица;
- Коремна болка;
- Запек;
- Диария;
- Гадене, повръщане;
- Обрив, суха кожа, сърбеж, зачервяване на кожата;
- Ставна болка, мускулна болка или болка в дланите и ходилата;
- Мускулни спазми;
- Липса на енергия, чувство на слабост;
- Треска;
- Подуване на дланите или ходилата (периферни отоци);
- Висока температура;
- Грипоподобно заболяване.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания

- Отклонения в резултатите на тестовете, свързани с черния дроб.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекция на отделителната система;
- Кожни нежелани реакции, включително инфекция на кожата (целулит), възпаление на космените фоликули в кожата; нарушения на ноктите, като промени в нокътното ложе, болка в нокътя, инфекция и оток на кутикулата, кожен обрив с мехури, изпълнени с гной, кожен сквамозноклетъчен карцином (вид рак на кожата), папилом (вид кожен тумор, който обикновено е безобиден), израстъци подобни на брадавици, повишена чувствителност на кожата към слънцето (вижте също „Кожни промени“ по-горе в точка 4);
- Дехидратация (ниски нива на вода и течности);
- Замъглено зрение, проблеми със зрението, възпаление на окото (увеит);
- По-слабо ефективна изпомпваща функция на сърцето;
- Ниско кръвно налягане (хипотония);
- Локализиран оток на тъканите;
- Задух;
- Сухота в устата;
- Възпаление на устата или язви в устата, възпаление на лигавиците;
- Акнеиформени проблеми;
- Задебеляване на външния слой на кожата (хиперкератоза), участъци със задебелена, белеща се или покрита с корички кожа (актинична кератоза), нацепена или напукана кожа;
- Повишено потене, включително нощно потене;
- Необичаен косопад или изтъняване на косата;
- Зачервени, болезнени длани и ходила;
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит);
- Възпаление на лигавиците;
- Подуване на лицето.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвните изследвания

- Понижение на броя на белите кръвни клетки;
- Понижение на броя на червените кръвни клетки (анемия), тромбоцитите (клетките, които помагат на кръвта да се съсирва) и на част от белите кръвни клетки (левкопения);
- Ниски нива на натрий (хипонатриемия) или фосфор (хипофосфатемия) в кръвта;
- Повишени нива на кръвната захар;
- Повишение на креатин фосфокиназата, ензим, който се открива предимно в сърцето, мозъка и скелетните мускули;
- Повишение на някои вещества (ензими), произведени от черния дроб.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Нов рак на кожата (меланом);
- Фиброепителни полипи;
- Алергични реакции (свръхчувствителност);
- Очни промени, включително подуване на окото, причинено от изтичане на течност (*хориоретинопатия*), отделяне на чувствителната към светлина мембрана в задната част на окото (ретината) от придържащите я слоеве (*отлепване на ретината*) и подуване около очите;
- Сърдечната честота е по-ниска от нормалната и/или има понижение на сърдечната честота;
- Възпаление на белия дроб (пневмонит);
- Възпаление на панкреаса;
- Възпаление на червата (колит);
- Бъбречна недостатъчност;
- Възпаление на бъбреците;
- Възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли (саркоидоза).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Перфорация на стомаха или червата.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Възпаление на сърдечния мускул (миокардит), което може да доведе до задух, висока температура, сърцебиене и гръдна болка.
- Възпалена, лющеща се кожа (ексфолиативен дерматит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Tafinlar

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Tafinlar

- Активно вещество: дабрафениб. Всяка твърда капсула съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 50 mg или 75 mg дабрафениб.
- Други съставки: микрокристална целулоза, магнезиев стеарат, колоиден силициев диоксид, червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171) и хипромелоза (E464). Освен това, капсулите имат отпечатан надпис с черно мастило, което съдържа черен железен оксид (E172), шеллак и пропиленгликол.

Как изглежда Tafinlar и какво съдържа опаковката

Tafinlar 50 mg твърди капсули са непрозрачни, тъмночервени капсули с отпечатани надписи „GS TEW“ и „50 mg“.

Tafinlar 75 mg твърди капсули са непрозрачни, тъмнорозови капсули с отпечатани надписи „GS LHF“ и „75 mg“.

Бутилките са непрозрачни, бели, пластмасови, с пластмасови капачки на винт.

В бутилките има също и сушител силикагел в малък цилиндричен контейнер. Сушителят трябва да се съхранява вътре в бутилката и не трябва да се яде.

Tafinlar 50 mg и 75 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 28 или 120 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба във Вашата държава.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Словения

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.