

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 75 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule

Neprozirne tamnocrvene kapsule, približno 18 mm duge, s otisnutim 'GS TEW' i '50 mg' na ovojnici kapsule.

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule

Neprozirne tamnoroze kapsule, približno 19 mm duge, s otisnutim 'GS LHF' i '75 mg' na ovojnici kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melanom

Dabrafenib kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom indiciran je u liječenju odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Adjuvantno liječenje melanoma

Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom indiciran je za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s melanomom stadija III s BRAF V600 mutacijom, nakon potpune resekcije.

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer, NSCLC*)

Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica s BRAF V600 mutacijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje dabrafenibom treba propisati i nadzirati kvalificirani liječnik koji ima iskustva s primjenom protutumorskih lijekova.

Prije uzimanja dabrafeniba bolesnici moraju imati validiranim testom potvrđenu BRAF V600 tumorsku mutaciju.

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba nisu ustanovljene u bolesnika s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena. Dabrafenib se stoga ne smije koristiti u bolesnika s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza dabrafeniba, bilo kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom, iznosi 150 mg (dvije kapsule od 75 mg) dva puta dnevno (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg). Preporučena doza trametiniba, kada se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom, iznosi 2 mg jedanput na dan.

Trajanje liječenja

Liječenje se treba provoditi sve dok bolesnik od njega ima koristi ili dok ne razvije neprihvatljivu toksičnost (vidjeti tablicu 2). Kod adjuvantnog liječenja melanoma, bolesnike treba liječiti u razdoblju od 12 mjeseci, osim ako ne dođe do povratka bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu dabrafeniba, ne smije ju uzeti ako do sljedeće doze po rasporedu ima manje od 6 sati.

Ako bolesnik propusti dozu trametiniba, kada se dabrafenib daje u kombinaciji s trametinibom, smije uzeti dozu trametiniba samo ako do sljedeće doze po rasporedu ima više od 12 sati.

Prilagođavanje doze

Kako bi se moglo vršiti učinkovito prilagođavanje doze, na raspolaganju su dvije jačine kapsula dabrafeniba, od 50 mg i 75 mg.

Zbog nuspojava će možda biti potrebno privremeno prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti tablice 1 i 2).

Prilagođavanje doze ili privremeni prekid terapije ne preporučuju se kod nuspojava u obliku planocelularnog karcinoma kože (engl. *cutaneous squamous cell carcinoma* (cuSCC)) ili novonastalog primarnog melanoma (vidjeti dio 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze kod uveitisa sve dok učinkovita lokalna terapija može kontrolirati upalu oka. Ako uveitis ne reagira na lokalnu okularnu terapiju, treba prekinuti primjenu dabrafeniba do povlačenja upale oka i tada ponovno započeti primjenu dabrafeniba u dozi smanjenoj za jednu razinu (vidjeti dio 4.4).

Preporučena smanjenja doze kao i preporuke za prilagođavanje doze navedene su u tablicama 1 i 2.

Tablica 1 Preporučene razine smanjivanja doze

Razina doze	Doza dabrafeniba koji se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom	Doza trametiniba* samo kada se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom
Početna doza	150 mg dvaput na dan	2 mg jedanput na dan
1. smanjenje doze	100 mg dvaput na dan	1,5 mg jedanput na dan
2. smanjenje doze	75 mg dvaput na dan	1 mg jedanput na dan
3. smanjenje doze	50 mg dvaput na dan	1 mg jedanput na dan

Ne preporučuje se prilagodba doze za dabrafenib ispod 50 mg dvaput na dan, bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom. Ne preporučuje se prilagodba doze za trametinib ispod 1 mg jedanput na dan, kada se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom.

*Za upute o doziranju u liječenju monoterapijom trametinibom, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib, Doziranje i Način primjene.

Tablica 2 Raspored prilagodbe doze prema stupnju bilo kojeg štetnog događaja (isključujući pireksiju)

Stupanj (CTC-AE)*	Preporučene prilagodbe doze dabrafeniba kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom
Stupanj 1 ili stupanj 2 (podnošljiv)	Nastaviti s liječenjem i praćenjem sukladno kliničkoj indikaciji.
Stupanj 2 (nepodnošljiv) ili stupanj 3	Prekinuti s terapijom dok razina toksičnosti ne bude 0. ili 1. stupnja, te pri nastavljanju terapije dozu smanjiti za jednu razinu.
Stupanj 4	Trajno ili privremeno prekinuti terapiju dok se razina toksičnosti ne smanji na 0. ili 1. stupanj te pri nastavljanju terapije dozu smanjiti za jednu razinu.

* Intenzitet kliničkih štetnih događaja procjenjivan prema četvrtoj verziji zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0*)

Ako se nuspojave bolesnika uspješno liječe, može se razmotriti povećanje doze prema istim koracima za doziranje kao i kod smanjenja. Doza dabrafeniba ne smije biti viša od 150 mg dva puta na dan.

Pireksija

U slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$, potrebno je privremeno prekinuti terapiju (dabrafenibom kada se koristi kao monoterapija te dabrafenibom i trametinibom kada se primjenjuju u kombinaciji). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije i ako je potrebno liječiti u skladu s lokalnom praksom (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ponovno započeti primjenu dabrafeniba, ili dabrafeniba i trametiniba kada se primjenjuju u kombinaciji, ako je bolesnik bez simptoma barem 24 sata, ili (1) s istom razinom doze, ili (2) u dozi smanjenoj za jednu razinu ako je pireksija recidivirajuća i/ili je praćena drugim teškim simptomima uključujući dehidraciju, hipotenziju ili zatajenje bubrega.

Ako se pojave toksičnosti povezane s terapijom kada se dabrafenib primjenjuje u kombinaciji s trametinibom, u obje je terapije istovremeno potrebno smanjiti dozu, privremeno je prekinuti ili trajno obustaviti. Iznimke u kojima su prilagodbe doze potrebne za samo jednu od dviju terapija navedene su u nastavku za uveitis, zloćudne bolesti pozitivne na RAS mutaciju koje ne zahvaćaju kožu (u prvom redu povezano s dabrafenibom), smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), okluziju mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO), odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) i intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis (u prvom redu povezano s trametinibom).

Iznimke u prilagođavanju doze (kada se smanjuje doza samo jedne od dviju terapija) za odabrane nuspojave

Uveitis

Nisu potrebne prilagodbe doze zbog uveitisa dokle god se upala oka može kontrolirati učinkovitim lokalnim terapijama. Ako uveitis ne reagira na lokalnu terapiju za oko, potrebno je uskratiti dabrafenib dok se upala oka ne riješi te zatim ponovno uvesti dabrafenib u dozi smanjenoj za jednu razinu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne bolesti pozitivne na RAS mutaciju koje ne zahvaćaju kožu

Potrebno je razmotriti koristi i rizike prije nastavka liječenja dabrafenibom u bolesnika sa zloćudnom bolešću s RAS mutacijom koja nije zahvatila kožu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke/disfunkcija lijeve klijetke

Kada se dabrafenib primjenjuje u kombinaciji s trametinibom i postoji apsolutno smanjenje ejekcijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) za > 10% u odnosu na početnu vrijednost te je vrijednost ejekcijske frakcije ispod donje granice normale (DGN) za određenu ustanovu, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib (dio 4.2) za upute za prilagodbu doze trametiniba. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom.

Okluzija mrežničnih vena i odvajanje pigmentnog epitela mrežnice

Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tijekom kombinirane terapije dabrafenibom i trametinibom prijave novonastale vidne smetnje poput slabljenja centralnoga vida, zamagljenja vida ili gubitka vida, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib (dio 4.2) za prilagodbe doze trametiniba. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom u bolesnika s potvrđenom dijagnozom okluzije mrežnične vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO) i odvajanja pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED).

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom u kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući bolesnike u kojih se pojave novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi i nalazi uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne provedu kliničke pretrage, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib (dio 4.2) za uputu za prilagodbe doze trametiniba. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom za slučajeve IBP-a ili pneumonitisa.

Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega nije potrebna prilagodba doze. Ne postoje klinički podaci za osobe s teškim oštećenjem bubrega te se moguća potreba za prilagodbom doze ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez pri uporabi dabrafeniba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom.

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze. Ne postoje klinički podaci za osobe s umjerenim do teškim oštećenjem jetre te se moguća potreba za prilagodbom doze ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2). Primarni putevi eliminacije dabrafeniba i njegovih metabolita su jetreni metabolizam i izlučivanje putem žuči, pa bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem jetre mogu imati povećanu izloženost lijeku. Potreban je oprez pri uporabi dabrafeniba u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom.

Posebne populacije

Bolesnici drugih rasnih skupina osim bijelaca

Prikupljeni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti dabrafeniba u bolesnika drugih rasnih skupina osim bijelaca. Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala značajne razlike u farmakokinetici dabrafeniba između bolesnika azijskog podrijetla i bijelaca. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba u bolesnika azijskog podrijetla.

Starije osobe

U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba početne doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dabrafeniba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka. Ispitivanja provedena na juvenilnim životinjama pokazala su štetne učinke dabrafeniba koji nisu zamijećeni kod odraslih životinja (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Tafinlar je za peroralnu primjenu. Kapsule treba progutati cijele s vodom. Ne smiju se žvakati ili otvarati, a zbog kemijske nestabilnosti dabrafeniba niti miješati s hranom ili tekućinama.

Preporučuje se uzimati dozu dabrafeniba svakoga dana u približno isto vrijeme, s razmakom od približno 12 sati između doza. Kada se dabrafenib i trametinib uzimaju u kombinaciji potrebno je uzeti dozu trametiniba jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana bilo s jutarnjom ili s večernjom dozom dabrafeniba.

Dabrafenib se mora uzeti najmanje jedan sat prije ili barem 2 sata nakon obroka.

Ako bolesnik povrati nakon uzimanja dabrafeniba, ne smije uzeti još jednu dozu nego treba uzeti sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib za informacije o načinu primjene kada se daje u kombinaciji s dabrafenibom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se dabrafenib daje u kombinaciji s trametinibom, mora se pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib prije započinjanja liječenja. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim s liječenjem trametinibom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib.

Testiranje na BRAF V600

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba nisu ustanovljene u bolesnika s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena, te se stoga dabrafenib ne smije koristiti u bolesnika s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u bolesnika s melanomom u kojih je došlo do progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci u bolesnika koji su uzimali kombinaciju dabrafeniba s trametinibom u kojih je došlo do progresije tijekom prethodne terapije BRAF inhibitorom. Ti podaci pokazuju da će učinkovitost kombinacije u tih bolesnika biti niža (vidjeti dio 5.1). Stoga je potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja prije liječenja s kombinacijom u ovoj populaciji prethodno liječenoj BRAF inhibitorom. Slijed terapija nakon progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom nije ustanovljen.

Nove zloćudne bolesti

Nove zloćudne bolesti, kožne i koje ne zahvaćaju kožu, mogu se pojaviti kada se dabrafenib primjenjuje kao monoterapija i u kombinaciji s trametinibom.

Kožne zloćudne bolesti

Planocelularni karcinom kože (cuSCC)

U bolesnika liječenih samim dabrafenibom ili u kombinaciji s trametinibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože (uključujući keratoakantom) (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima faze III MEK115306 i MEK116513 u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom, cuSCC se pojavio u 10% (22/211) bolesnika koji su primali dabrafenib kao monoterapiju i u 18% (63/349) bolesnika koji su primali vemurafenib kao monoterapiju. U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost bolesnika s melanomom i uznapredovalim NSCLC-om, cuSCC se pojavio u 2% (19/1076) bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Medijan vremena do dijagnosticiranja prve pojave cuSCC-a u ispitivanju MEK115306 je bio 223 dana (raspon od 56 do 510 dana) u skupini koja je primala kombiniranu terapiju i 60 dana (raspon od 9 do 653 dana) u skupini koja je primala dabrafenib kao monoterapiju. U ispitivanju faze III BR115532 (COMBI-AD) u adjuvantnom liječenju melanoma, 1% (6/435) bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom razvio je cuSCC, u usporedbi s 1% (5/432) bolesnika koji su primali placebo. Medijan vremena do prve pojave cuSCC-a bio je otprilike 18 tjedana u skupini koja je primala kombinaciju u ispitivanju adjuvantnog liječenja i 33 tjedna u skupini koja je primala placebo.

Prije započinjanja terapije dabrafenibom preporučuje se učiniti pregled kože, a tijekom liječenja kao i tijekom razdoblja do šest mjeseci nakon završetka liječenja preporučuju se redoviti mjesečni pregledi radi planocelularnog karcinoma kože. Praćenje nakon prekidanja terapije dabrafenibom treba nastaviti tijekom 6 mjeseci ili do započinjanja terapije drugim protutumorskim lijekom.

U slučaju pojave planocelularnog karcinoma kože potrebno je učiniti dermatološku eksciziju i liječenje dabrafenibom ili, ako se uzimaju u kombinaciji, dabrafenibom i trametinibom treba nastaviti bez prilagođavanja doze. Bolesnike je potrebno savjetovati da o pojavi novih lezija odmah obavijeste svog liječnika.

Novi primarni melanom

U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su slučajevi novih primarnih melanoma u bolesnika liječenih dabrafenibom. U kliničkim ispitivanjima neoperabilnog ili metastatskog melanoma, ti slučajevi identificirani su unutar prvih 5 mjeseci monoterapije dabrafenibom. Slučajevi novog primarnog melanoma mogu se zbrinuti ekscizijom i ne zahtijevaju prilagodbu terapije. Praćenje kožnih lezija potrebno je provoditi prema uputama navedenim za planocelularni karcinom kože.

Zloćudne bolesti koje ne zahvaćaju kožu

In vitro ispitivanja su pokazala paradoksalnu aktivaciju signalnog puta mitogen-aktivirane protein kinaze (MAP kinaza) u staničnim linijama divljeg BRAF tipa s RAS mutacijama nakon izlaganja BRAF inhibitorima. Izlaganje dabrafenibu kada su prisutne RAS mutacije može dovesti do povećanog rizika od razvoja zloćudnih bolesti koje ne zahvaćaju kožu (vidjeti dio 4.8). Razvoj zloćudnih bolesti povezanih s RAS-om prijavljen je u kliničkim ispitivanjima i uz primjenu drugog BRAF inhibitora (kronična mijelomonocitna leukemija i planocelularni karcinom glave i vrata koji nije zahvatio kožu), kao i uz primjenu dabrafeniba u monoterapiji (adenokarcinom gušterače, adenokarcinom žučovoda), te dabrafeniba u kombinaciji s MEK inhibitorom, trametinibom (kolorektalni rak, rak gušterače).

Prije početka liječenja bolesnici moraju biti podvrgnuti pregledu glave i vrata minimalno s inspekcijom sluznice usne šupljine i palpacijom limfnih čvorova, kao i snimanju prsnog koša/abdomena kompjuteriziranom tomografijom (CT). Tijekom liječenja bolesnike je potrebno klinički pratiti odgovarajućim postupcima, koji mogu uključivati pregled glave i vrata svaka 3 mjeseca, te CT prsnog koša/abdomena svakih 6 mjeseci. Preporučuju se analni pregledi i pregledi zdjelice prije i na kraju liječenja, te ako postoji klinička indikacija. U slučaju kliničke indikacije potrebna je kontrola kompletne krvne slike i biokemijska pretraga krvi.

Potrebno je pažljivo procijeniti koristi i rizike prije primjene dabrafeniba u bolesnika s rakom povezanim s RAS mutacijama u anamnezi ili postojećim karcinomom. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Nakon prekida primjene dabrafeniba, potrebno je nastaviti s praćenjem sekundarnih/rekurentnih zloćudnih bolesti koje ne zahvaćaju kožu u razdoblju do 6 mjeseci ili do početka druge protutumorske terapije. Patološki nalazi se moraju zbrinuti u skladu s važećim kliničkim smjernicama.

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali kombinaciju dabrafeniba i trametiniba zabilježena su krvarenja, uključujući značajna i smrtonosna krvarenja (vidjeti dio 4.8). Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib (vidjeti dio 4.4) za dodatne informacije.

Oštećenje vida

U kliničkim ispitivanjima zabilježene su oftalmološke reakcije koje uključuju uveitis, iridociklitis i iritis u bolesnika liječenih dabrafenibom kao monoterapijom i u kombinaciji s trametinibom. Tijekom terapije bolesnike treba rutinski pratiti zbog znakova i simptoma povezanih s vidom (poput promjena vida, fotofobije i bolnosti u očima).

Nije potrebna prilagodba doze kod uveitisa sve dok učinkovita lokalna terapija može kontrolirati upalu oka. Ako uveitis ne reagira na lokalnu okularnu terapiju, treba prekinuti primjenu dabrafeniba do povlačenja upale oka i tada ponovno započeti primjenu dabrafeniba u dozi smanjenoj za jednu razinu. Nije potrebna prilagodba doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom nakon dijagnosticiranja uveitisa.

Moguća je pojava RPED-a i RVO-a u kombinaciji dabrafeniba s trametinibom. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib (dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom nakon dijagnosticiranja RVO-a ili RPED-a.

Pireksija

Vrućica je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s dabrafenibom kao monoterapijom i u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). U 1% bolesnika u kliničkim ispitivanjima s monoterapijom dabrafenibom, identificirani su događaji ozbiljne neinfektivne vrućice koji su bili definirani kao vrućica praćena jakom tresavicom, dehidracijom, hipotenzijom i/ili akutnom bubrežnom insuficijencijom prerenalnog podrijetla u bolesnika čije su početne vrijednosti bubrežne funkcije bile normalne (vidjeti dio 4.8). Navedeni događaji ozbiljne neinfektivne vrućice obično su se javljali unutar prvog mjeseca monoterapije dabrafenibom. Bolesnici u kojih se javila ozbiljna neinfektivna vrućica dobro su reagirali na prekid doziranja i/ili smanjenje doze i suportivnu njegu.

Incidencija i težina pireksije povećavaju se s kombiniranom terapijom. U skupini koja je primala kombiniranu terapiju u ispitivanju MEK115306 u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom, pireksija je prijavljena u 57% (119/209) bolesnika od čega je 7% bilo 3. stupnja, a u skupini koja je primala dabrafenib kao monoterapiju pireksija je prijavljena u 33% (69/211) bolesnika od čega je 2% bilo 3. stupnja. U ispitivanju faze II BRF113928 u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om, incidencija i težina pireksije bile su neznatno povećane kada se dabrafenib koristio u kombinaciji s trametinibom (48%, od čega je 3% bilo 3. stupnja) u usporedbi s monoterapijom dabrafenibom (39%, od čega je 2% bilo 3. stupnja). U ispitivanju faze III BRF115532 u adjuvantnom liječenju melanoma, incidencija i težina pireksije bile su više u skupini koja je primala dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (67%; 6% 3./4. stupnja) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (15%; <1% 3. stupnja).

U bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom i razvili pireksiju, otprilike polovica prvih pojavljivanja pireksije dogodila se tijekom prvog mjeseca liječenja i otprilike jedna trećina bolesnika je imala 3 ili više događaja.

Terapiju (dabrafenibom kada se koristi kao monoterapija te dabrafenibom i trametinibom kada se primjenjuju u kombinaciji) je potrebno privremeno prekinuti u slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vidjeti dio 5.1). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije. Nakon što se vrućica povuče, terapija se može ponovno uvesti. Ako je vrućica povezana s drugim teškim znacima ili simptomima, nakon njenog povlačenja i prema kliničkoj indikaciji, terapija se treba ponovno početi davati u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijeve klijetke

Prijavljeno je da dabrafenib u kombinaciji s trametinibom smanjuje LVEF (vidjeti dio 4.8). Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib za dodatne informacije (vidjeti dio 4.4). Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se koristi u kombinaciji s trametinibom.

Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega je utvrđeno u < 1% bolesnika liječenih samo dabrafenibom i u $\leq 1\%$ bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Primijećeni slučajevi bili su općenito povezani s pireksijom i dehidracijom, te su dobro reagirali na prekid doziranja i opće potporne mjere. Prijavljen je granulomatozni nefritis (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja bolesnicima je potrebno redovito kontrolirati kreatinin u serumu. U slučaju porasta serumskog kreatinina, možda će biti potrebno prekinuti liječenje dabrafenibom ako je to klinički indicirano. Dabrafenib nije ispitivan u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (definirana kao kreatinin $> 1,5 \times \text{GGN}$), te je stoga potreban oprez u ovakvim slučajevima (vidjeti dio 5.2).

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom prijavljeni su štetni događaji u jetri (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji se liječe dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom preporučuje se nadzirati jetrenu funkciju svaka četiri tjedna tijekom 6 mjeseci nakon početka liječenja trametinibom. Nakon toga se nadziranje jetrene funkcije može nastaviti sukladno kliničkoj indikaciji. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib za dodatne informacije.

Hipertenzija

Tijekom liječenja dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom prijavljena su povišenja krvnog tlaka i u bolesnika koji su otprije bolovali od hipertenzije i u onih koji nisu (vidjeti dio 4.8). Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib za dodatne informacije.

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom prijavljeni su slučajevi pneumonitisa ili IBP. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib, dio 4.4 za dodatne informacije. Ako se dabrafenib koristi u kombinaciji s trametinibom, terapija dabrafenibom može se nastaviti u istoj dozi.

Osip

Osip je primijećen u približno 24% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kada je dabrafenib primijenjen u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Većina tih slučajeva bila je 1. ili 2. stupnja i nije zahtijevala privremeni prekid primjene niti smanjenje doze. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib, dio 4.4 za dodatne informacije.

Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena u bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib, dio 4.4 za dodatne informacije.

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u < 1% bolesnika koji su primali dabrafenib kao monoterapiju i u kombinaciji s trametinibom u kliničkim ispitivanjima neoperabilnog ili metastatskog melanoma i u oko 4% bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u kliničkom ispitivanju NSCLC-a. Jedan od događaja zabilježen je prvog dana doziranja dabrafeniba u bolesnika s metastatskim melanomom i ponovio se nakon ponovnog uvođenja smanjene doze. U ispitivanju adjuvantnog liječenja melanoma, pankreatitis je prijavljen u <1% (1/435) bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom, i u nijednog bolesnika koji je primao placebo. Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaza i lipaza u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, bolesnike je potrebno pozorno nadzirati pri ponovnom uvođenju dabrafeniba.

Duboka venska tromboza/plućna embolija

Plućna embolija ili duboka venska tromboza mogu se javiti kada se dabrafenib koristi u kombinaciji s trametinibom. Ako se u bolesnika razviju simptomi plućne embolije ili duboke venske tromboze kao što su nedostatak zraka, bol u prsima ili oticanje ruke ili noge, moraju odmah zatražiti liječničku pomoć. Potrebno je trajno obustaviti liječenje trametinibom i dabrafenibom kod plućne embolije opasne po život.

Teške kožne nuspojave

Slučajevi teških kožnih nuspojava (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljeni su tijekom liječenja kombiniranom terapijom dabrafenibom/trametinibom. Prije započinjanja liječenja, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ovih reakcija te ih pažljivo pratiti na pojavu kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na SCAR, potrebno je prekinuti liječenje dabrafenibom i trametinibom.

Poremećaji probavnog sustava

Kolitis i gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosni ishod, prijavljeni su u bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib za dodatne informacije (vidjeti dio 4.4).

Sarkoidoza

U bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom prijavljeni su slučajevi sarkoidoze, koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove. U većini se slučajeva liječenje dabrafenibom i trametinibom nastavilo. Ako je dijagnosticirana sarkoidoza, potrebno je razmotriti odgovarajuće liječenje. Važno je da se sarkoidozu ne protumači pogrešno kao napredovanje bolesti.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) u bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Potreban je oprez kod primjene dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju dabrafenibom i trametinibom te započeti liječenje HLH-a.

Učinci drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je supstrat enzima CYP2C8 i CYP3A4. Kada je to moguće, potrebno je izbjegavati snažne induktore tih enzima budući da mogu umanjiti djelotvornost dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

Učinci dabrafeniba na druge lijekove

Dabrafenib inducira metabolizirajuće enzime što može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih lijekova koji se uobičajeno koriste (vidjeti primjere u dijelu 4.5). Pri započinjanju terapije dabrafenibom nužno je provjeriti pregled iskorištenosti lijeka (DUR). Ako praćenje djelotvornosti i prilagodba doze nisu moguće, općenito treba izbjegavati istovremenu primjenu dabrafeniba i lijekova koji su osjetljivi supstrati određenih metabolizirajućih enzima ili transportera (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dabrafeniba s varfarinom rezultira smanjenom izloženosti varfarinu. Potreban je oprez kod istovremene primjene dabrafeniba i varfarina, te se preporučuju dodatne kontrole INR-a (*International Normalised Ratio*), kao i nakon prekida primjene dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena dabrafeniba s digoksinom može rezultirati smanjenom izloženosti digoksinu. Potreban je oprez te se preporučuje dodatno praćenje digoksina kada se digoksin (supstrat transportera) primjenjuje istodobno s dabrafenibom, kao i nakon prekida primjene dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je supstrat za metaboličke enzime CYP2C8 i CYP3A4, dok su aktivni metaboliti, hidrokسيدabrafenib i desmetildabrafenib supstrati CYP3A4. Lijekovi koji su snažni inhibitori ili induktori CYP2C8 ili CYP3A4 vjerojatno će stoga povisiti ili sniziti koncentracije dabrafeniba. Kada je to moguće, tijekom primjene dabrafeniba treba razmotriti alternativne tvari. Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni snažnih inhibitora (npr. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromicin, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir) s dabrafenibom. Izbjegavajte istovremenu primjenu dabrafeniba i snažnih induktora (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili gospina trava (*Hypericum perforatum*)) enzima CYP2C8 ili CYP3A4.

Primjena ketokonazola (inhibitor CYP3A4) od 400 mg jednom dnevno s dabrafenibom od 75 mg dvaput dnevno, rezultirala je porastom AUC-a dabrafeniba od 71% i porastom C_{max} -a dabrafeniba od 33% u odnosu na primjenu samog dabrafeniba od 75 mg dvaput dnevno. Istovremena primjena rezultirala je porastom AUC-a hidroksi- i desmetildabrafeniba (porast od 82% odnosno 68%). Uočeno je smanjenje AUC-a karboksidadrafeniba od 16%.

Primjena gemfibrozila (inhibitor CYP2C8) od 600 mg dvaput dnevno s dabrafenibom od 75 mg dvaput dnevno, rezultirala je porastom AUC-a dabrafeniba od 47%, no nije utjecala na C_{max} samog dabrafeniba od 75 mg dvaput dnevno. Gemfibrozil nije imao klinički značajan učinak na sistemsku izloženost metabolitima dabrafeniba ($\leq 13\%$).

Primjena rifampicina (induktor CYP3A4/CYP2C8) od 600 mg jednom dnevno s dabrafenibom od 150 mg dvaput dnevno, rezultirala je smanjenjem C_{max} -a (27%) i AUC-a (34%) u ponovljenoj dozi dabrafeniba. Nije primijećena značajna promjena AUC-a hidroksidabrafeniba. Zabilježen je porast AUC-a karboksidabrafeniba od 73% i smanjenje AUC-a desmetildabrafeniba od 30%.

Istovremena primjena ponovljenih doza dabrafeniba od 150 mg dvaput dnevno i lijeka koji povisuje pH, rabeprazola od 40 mg jednom dnevno rezultirala je povećanjem AUC-a od 3% i smanjenjem C_{max} -a od 12% za dabrafenib. Te promjene AUC-a i C_{max} -a za dabrafenib ne smatraju se klinički značajnima. Ne očekuje se da lijekovi koji mijenjaju pH u gornjem dijelu probavnog sustava (npr. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H_2 -receptora, antacidi) smanjuju bioraspoloživost dabrafeniba.

Učinak dabrafeniba na druge lijekove

Dabrafenib inducira enzime i povećava sintezu enzima za metaboliziranje lijekova uključujući CYP3A4, CYP2Cs i CYP2B6 i može povećati sintezu transportera. To rezultira sniženim plazmatskim razinama lijekova koji se metaboliziraju putem tih enzima, a može utjecati i na neke lijekove koji koriste transportere. Smanjenje koncentracija u plazmi može dovesti do gubitka ili smanjenog kliničkog učinka tih lijekova. Postoji također i rizik od povećanog stvaranja aktivnih metabolita navedenih lijekova. Enzimi koji mogu biti inducirani uključuju CYP3A u jetri i crijevima, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, i UGT enzime (enzimi koji konjugiraju glukuronid). Prijenosni protein Pgp također može biti induciran, kao i drugi transporteri, npr. MRP-2. Indukcija OATP1B1/1B3 i BCRP-a nije vjerojatna temeljem opažanja iz kliničkog ispitivanja s rosuvastatinom.

In vitro, dabrafenib je uzrokovao povećanja CYP2B6 i CYP3A4 ovisna o dozi. U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova, snizile su se vrijednosti C_{max} i AUC za oralni midazolam (supstrat CYP3A4) za 47% i 65%, pri istodobnom ponavljanoj doziranju dabrafeniba.

Primjena dabrafeniba od 150 mg dvaput dnevno i varfarina rezultirala je smanjenjem AUC-a S- i R-varfarina od 37% odnosno 33% u usporedbi s primjenom samog varfarina. C_{max} S- i R-varfarina je porastao za 18% odnosno 19%.

Očekuju se interakcije s brojnim lijekovima koji se eliminiraju metaboliziranjem ili aktivnim prijenosom. Ako je terapijsko djelovanje tih lijekova jako važno za bolesnika, a prilagodbe doze nisu jednostavne temeljem praćenja ili djelotvornosti ili koncentracije u plazmi, te lijekove treba izbjegavati ili ih primjenjivati s oprezom. Sumnja se da je rizik od oštećenja jetre nakon primjene paracetamola veći u bolesnika koji istovremeno primaju induktore enzima.

Očekuje se da je broj lijekova na koji se to odnosi velik; iako jačina interakcije može varirati. Skupine lijekova na koje se to odnosi uključuju, ali nisu ograničene na:

- Analgetike (npr. fentanil, metadon)
- Antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- Antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- Antikoagulanse (npr. acenokumarol, varfarin, vidjeti dio 4.4)
- Antiepileptike (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, valproična kiselina)
- Antipsihotike (npr. haloperidol)
- Blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Glikozide digitalisa (npr. digoksin, vidjeti dio 4.4)
- Kortikosteroide (npr. deksametazon, metilprednizolon)
- HIV antivirusne lijekove (npr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- Hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.6)
- Hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- Statine koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)

Do početka indukcije vjerojatno dolazi nakon 3 dana ponavljajućih doza dabrafeniba. Nakon prekida terapije dabrafenibom, smanjenje indukcije nastupa postupno, koncentracije osjetljivih supstrata CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, UDP glukuronozil transferaze (UGT) i transportera (npr. Pgp ili MRP-2) mogu se povećati, te je bolesnike potrebno pratiti zbog toksičnosti, a doze navedenih lijekova možda treba prilagoditi.

In vitro, dabrafenib je inhibitor s djelovanjem na mehanizam CYP3A4. Stoga se tijekom prvih nekoliko dana terapije može zamijetiti prolazna inhibicija CYP3A4.

Učinci dabrafeniba na sustave prijenosa tvari

Dabrafenib je *in vitro* inhibitor humanog transportnog polipeptida organskih aniona (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 i BCRP-a. Nakon istodobne primjene jedne doze rosuvastatina (OATP1B1, OATP1B3 i BCRP supstrat) pri ponavljanom doziranju dabrafeniba od 150 mg dvaput dnevno u 16 bolesnika, C_{max} rosuvastatina se povećao 2,6 puta dok se AUC samo minimalno promijenio (povećanje od 7%). Nije vjerojatno da je povećani C_{max} rosuvastatina klinički značajan.

Kombinacija s trametinibom

Istodobna primjena ponovljenih doza trametiniba 2 mg jedanput na dan i dabrafeniba 150 mg dvaput na dan nije rezultirala klinički značajnim promjenama u C_{max} i AUC-u trametiniba niti dabrafeniba uz porast od 16% u C_{max} , odnosno 23% u AUC-u dabrafeniba. Malo smanjenje u bioraspoloživosti trametiniba, koje odgovara smanjenju AUC-a od 12%, bilo je procijenjeno kada je trametinib bio primijenjen u kombinaciji s dabrafenibom, CYP3A4 induktorom, koristeći analizu populacijske farmakokinetike.

Kada se dabrafenib koristi u kombinaciji s trametinibom, pogledajte informacije o interakcijama lijekova u dijelovima 4.4 i 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka dabrafeniba i trametiniba.

Učinak hrane na dabrafenib

Zbog djelovanja hrane na apsorpciju dabrafeniba, bolesnici moraju uzimati dabrafenib kao monoterapiju ili u kombinaciji s trametinibom barem jedan sat prije ili dva sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom terapije dabrafenibom te još 2 tjedna nakon prekida terapije dabrafenibom, odnosno još 16 tjedana nakon posljednje doze trametiniba kada se daje u kombinaciji s dabrafenibom. Dabrafenib može smanjiti djelotvornost oralnih ili bilo kojih drugih sistemskih hormonskih kontraceptiva pa je potrebno koristiti učinkovitu zamjensku metodu kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o uporabi dabrafeniba u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kao i embriofetalnu razvojnu toksičnost, uključujući teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Dabrafenib se ne smije davati trudnicama osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus. Ako bolesnica ostane trudna tijekom primanja terapije dabrafenibom, treba ju obavijestiti o mogućim štetnim djelovanjima na fetus. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib (dio 4.6) kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dabrafenib u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za dojenče. Odluku o prekidu dojenja ili terapije dabrafenibom treba donijeti uzevši u obzir korist dojenja za dijete te korist terapije za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju dabrafeniba kao monoterapije ili u kombinaciji s trametinibom na ljude. Budući da su štetni učinci dabrafeniba na muške i ženske reproduktivne organe zamijećeni u životinja (vidjeti dio 5.3), dabrafenib može oštetiti plodnost muškaraca i žena. Muški bolesnici koji uzimaju dabrafenib kao monoterapiju ili u kombinaciji s trametinibom trebaju biti informirani o potencijalnom riziku od narušene spermatogeneze, koja bi mogla biti nepovratna. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib (dio 4.6) kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Dabrafenib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Pri razmatranju mogućnosti bolesnika za izvođenje zadataka pri kojima je potrebno rasuđivanje, motorne ili kognitivne vještine treba imati na umu klinički status bolesnika kao i profil nuspojava dabrafeniba. Bolesnike treba obavijestiti o mogućem umoru i poteškoćama s očima koji mogu utjecati na navedene aktivnosti.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost monoterapije dabrafenibom temelji se na ispitivanju sigurnosti u objedinjenoj populaciji iz pet kliničkih ispitivanja, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 i BRF112680, u kojima je bilo uključeno 578 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom liječenih dabrafenibom u dozi od 150 mg dvaput dnevno. Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 15\%$) pri uporabi dabrafeniba bile su hiperkeratoza, glavobolja, pireksija, artralgiya, umor, mučnina, papilom, alopecija, osip i povraćanje.

Sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom procijenjena je u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost, koju je činilo 1076 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom, melanomom stadija III s BRAF V600 mutacijom nakon potpune resekcije (adjuvantno liječenje) i uznapredovalim NSCLC-om s BRAF V600 mutacijom liječenih dabrafenibom u dozi od 150 mg dvaput na dan i trametinibom u dozi od 2 mg jedanput na dan. Od tih je bolesnika njih 559 primalo kombiniranu terapiju za liječenje melanoma s BRAF V600 mutacijom u dva randomizirana klinička ispitivanja faze III, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 je primalo kombiniranu terapiju u adjuvantnom liječenju melanoma stadija III s BRAF V600 mutacijom nakon potpune resekcije u randomiziranom ispitivanju faze III BRF115532 (COMBI-AD) i 82 je primalo kombiniranu terapiju za NSCLC s BRAF V600 mutacijom u nerandomiziranom ispitivanju faze II BRF113928 s više kohorti (vidjeti dio 5.1).

Najčešće nuspojave (incidencija $\geq 20\%$) za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom bile su: pireksija, umor, mučnina, zimica, glavobolja, proljev, povraćanje, artralgiya i osip.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave povezane s dabrafenibom zabilježene u kliničkim ispitivanjima i tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici u nastavku za monoterapiju dabrafenibom (tablica 3) i za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (tablica 4). Nuspojave na lijek su navedene u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, koristeći sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su svrstane prema smanjenju ozbiljnosti.

Tablica 3 Nuspojave kod monoterapije dabrafenibom

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojave
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	vrlo često	papilom
	često	planocelularni karcinom kože
		seboroična keratoza
		akrokordon (kožni fibromi)
manje često	karcinom bazalnih stanica	
novi primarni melanom		
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen apetit
	često	hipofosfatemija
		hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
Poremećaji oka	manje često	uveitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina
		povraćanje
		proljevanje
	često	konstipacija
manje često	pankreatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	hiperkeratoza
		alopecija
		osip
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske
	često	suha koža
		pruritus
		aktinička keratoza
		kožne lezije
		eritem
		fotosenzibilnost
manje često	panikulitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija
		mialgija
		bolovi u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	zatajenje bubrega, akutno bubrežno zatajenje
		nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija
		umor
		zimice
		astenija
	često	bolest nalik gripi

Tablica 4 Nuspojave za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost (svi stupnjevi)	Nuspojave	
Infekcije i infestacije	vrlo često	nazofaringitis	
	često	infekcija mokraćnog sustava	
		celulitis	
		folikulitis	
		paronihija	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	često	pustularni osip	
		planoceularni karcinom kože ^a	
		papilom ^b	
	manje često	seboroična keratoza	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	često	novi primarni melanom ^c	
		akrokordon (kožni privjesci)	
		neutropenija	
		anemija	
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	trombocitopenija	
		leukopenija	
	rijetko	preosjetljivost ^d	
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	sarkoidoza	
		hemofagocitna limfohistiocitoza	
		često	smanjeni apetit
			dehidracija
	hiponatrijemija		
hipofosfatemija			
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	hiperglikemija	
		glavobolja	
Poremećaji oka	često	omaglica	
		zamagljeni vid	
		oštećenje vida	
	manje često	uveitis	
		korioretinopatija	
Srčani poremećaji	često	odvajanje mrežnice	
		periorbitalni edem	
	nepoznato	smanjena ejakcijska frakcija	
Krvnožilni poremećaji	vrlo često	bradikardija	
		miokarditis	
	često	hipertenzija	
		krvarenje ^e	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	hipotenzija	
		limfedem	
	često	kašalj	
manje često	dispneja		
		pneumonitis	

Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	bol u abdomenu ^f
		konstipacija
		proljev
		mučnina
	često	povraćanje
		suha usta
	manje često	stomatitis
		pankreatitis
rijetko	kolitis	
	gastrointestinalna perforacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	suha koža
		pruritus
		osip
		eritem ^g
	često	akneiformni dermatitis
		aktinička keratoza
		noćno znojenje
		hiperkeratoza
		alopecija
		sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
		kožna lezija
		hiperhidroza
		panikulitis
		kožne fisure
	fotosenzibilnost	
	nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom
		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima
		generalizirani ekfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija
		mijalgija
		bol u ekstremitetu
		spazam mišića ^h
		zatajenje bubrega
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
		zimica
		astenija
		periferni edem
		pireksija
		bolest nalik gripi
	često	upala sluznice
		edem lica

Pretrage	vrlo često	povišena alanin aminotransferaza
		povišena aspartat aminotransferaza
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi
		povišena gama-glutamilttransferaza
		povišena kreatin fosfokinaza u krvi

^a Planocelularni karcinom kože (cu SCC): SCC, SCC kože, SCC *in situ* (Bowenova bolest) i keratoakantom

^b Papilom, kožni papilom

^c Maligni melanom, metastatski maligni melanom, i površinsko šireći melanom stadija III

^d Uključuje preosjetljivost na lijek

^e Krvarenje iz raznih mjesta, uključujući intrakranijalno krvarenje i smrtonosno krvarenje

^f Bol u gornjem dijelu abdomena i bol u donjem dijelu abdomena

^g Eritem, generalizirani eritem

^h Spazam mišića, ukočenost mišićno-koštanog sustava

Opis odabranih nuspojava

Planocelularni karcinom kože

U ispitivanju MEK115306, planocelularni karcinom kože (koji uključuje one klasificirane kao keratoakantom ili podtipove miješanog keratoakantoma) pojavio se u 10% bolesnika liječenih dabrafenibom kao monoterapijom, a otprilike 70% događaja zabilježeno je u prvih 12 tjedana liječenja s medijanom vremena do prve pojave od 8 tjedana. U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom, u 2% bolesnika razvio se cuSCC, a do događaja je došlo kasnije nego uz monoterapiju dabrafenibom, s medijanom vremena do prve pojave od 18-31 tjedan. Svi bolesnici koji su primali dabrafenib kao monoterapiju ili u kombinaciji s trametinibom i u kojih se razvio cuSCC nastavili su liječenje bez prilagodbe doze.

Novi primarni melanom

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba kao monoterapije i u kombinaciji s trametinibom u ispitivanjima za melanom zabilježeni su slučajevi pojave novih primarnih melanoma. Slučajevi su riješeni ekscizijom i nisu zahtijevali prilagodbu terapije (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju faze II za NSCLC (BRF113928) nisu zabilježeni slučajevi pojave novih primarnih melanoma.

Zloćudne bolesti koje ne zahvaćaju kožu

Aktivacija signalnog puta MAP-kinaze u stanicama s divljim tipom BRAF gena koje su izložene BRAF inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od zloćudnih bolesti koje neće zahvatiti kožu, uključujući onih s RAS mutacijama (vidjeti dio 4.4). Zloćudne bolesti koje nisu zahvatile kožu prijavljene su u 1% (6/586) bolesnika u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost monoterapije dabrafenibom, i u <1% (8/1076) bolesnika u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Zamijećeni su slučajevi RAS-om potaknutih zloćudnih bolesti pri primjeni dabrafeniba kao monoterapije i u kombinaciji s trametinibom. Bolesnike je, prema kliničkoj slici, potrebno pratiti na odgovarajući način.

Krvarenje

U bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom zabilježeni su hemoragijski događaji, uključujući velike hemoragijske događaje i smrtonosna krvarenja. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib.

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijeve klijetke

Smanjenje LVEF prijavljeno je u 6% (65/1076) bolesnika u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Većina slučajeva je bila asimptomatska i reverzibilna. Bolesnici čija je vrijednost LVEF bila niža od donje granice normalnih vrijednosti za ustanovu nisu bili uključivani u klinička ispitivanja s dabrafenibom. Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima koja mogu oštetiti funkciju lijevog ventrikula. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib.

Pireksija

Vrućica je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s dabrafenibom kao monoterapijom i u kombinaciji s trametinibom; međutim, incidencija i težina pireksije povećavaju se s kombiniranom terapijom (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom i razvili pireksiju, otprilike polovica prvih pojavljivanja pireksije dogodila se tijekom prvog mjeseca terapije i otprilike jedna trećina bolesnika imala je 3 ili više događaja. U 1% bolesnika koji su primali dabrafenib kao monoterapiju u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost, identificirani su događaji ozbiljne neinfektivne vrućice koji su bili definirani kao vrućica praćena jakom tresavicom, dehidracijom, hipotenzijom i/ili akutnom bubrežnom insuficijencijom prerrenalnog podrijetla u bolesnika čije su početne vrijednosti bubrežne funkcije bile normalne. Navedeni događaji ozbiljne neinfektivne vrućice obično su se javljali unutar prvog mjeseca liječenja. Bolesnici u kojih se javila ozbiljna neinfektivna vrućica dobro su reagirali na prekid doziranja i/ili smanjenje doze i suportivnu njegu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom prijavljeni su štetni događaji u jetri. Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za trametinib.

Hipertenzija

Prijavljena su povišenja krvnog tlaka povezana s dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom u bolesnika koji su otprilike bolovali od hipertenzije i u onih koji nisu. Krvni tlak treba izmjeriti na početku i nadzirati tijekom liječenja, a hipertenziju po potrebi kontrolirati standardnom terapijom.

Artralgija

Artralgija je prijavljivana vrlo često u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost monoterapije dabrafenibom (25%) i dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom (25%) i većinom se radilo o 1. i 2. stupnju težine dok je 3. stupanj zamijećen manje često (< 1%), a događaji 4. stupnja nisu bili zabilježeni.

Hipofosfatemija

Hipofosfatemija je prijavljivana često u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost monoterapije dabrafenibom (7%) i dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom (4%). Treba napomenuti da je oko polovine od tih slučajeva s dabrafenibom kao monoterapijom (4%) i 1% s dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom bilo 3. stupnja težine.

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen kod monoterapije dabrafenibom i u kombinaciji s trametinibom. Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaza i lipaza u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati pri ponovnom uvođenju dabrafeniba (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje bubrega

Zatajenja bubrega zbog prerrenalne azotemije povezane s pireksijom ili granulomatoznog nefritisa, bila su manje česta; međutim, dabrafenib nije ispitan u bolesnika s inicijalnom bubrežnom insuficijencijom (definirana kao kreatinin > 1,5 x GGN). Potreban je oprez u takvim uvjetima (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Od ukupnog broja ispitanika u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost monoterapije dabrafenibom (n=578), 22% je imalo 65 i više godina, a 6% imalo je 75 godina i više. U usporedbi s mlađim ispitanicima (< 65), više je ispitanika od 65 godina ili starijih imalo nuspojave koje su dovele do smanjenja doze ispitivanog lijeka (22% prema 12%) ili prekid liječenja (39% prema 27%). Nadalje, u starijoj populaciji javljalo se više ozbiljnih nuspojava nego u mlađih bolesnika (41% prema 22%). Nije zamijećena ukupna razlika u djelotvornosti između ove skupine i mlađih ispitanika.

U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom (n=1076), 265 bolesnika (25%) bilo je u dobi ≥ 65 godina; 62 bolesnika (6%) bilo je u dobi ≥ 75 godina. Udio bolesnika koji su doživjeli štetne događaje bio je sličan u onih u dobi < 65 godina i onih u dobi ≥ 65 godina u svim kliničkim ispitivanjima. U bolesnika u dobi ≥ 65 godina veća je bila vjerojatnost da će doživjeti ozbiljne štetne događaje i štetne događaje koji će dovesti do trajne obustave uzimanja lijeka, smanjenja doze i prekida doziranja nego u onih u dobi < 65 godina.

Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u bolesnika s metastazama u mozgu

Sigurnost i djelotvornost kombinacije dabrafeniba i trametiniba bile su ocjenjivane u otvorenom ispitivanju faze II s više kohorti u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju koji je metastazirao u mozak. Sigurnosni profil uočen u tih bolesnika bio je u skladu s objedinjenim sigurnosnim profilom kombinacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifična terapija za slučaj predoziranja dabrafenibom. Ako dođe do predoziranja, bolesniku treba pružiti suportivnu njegu uz odgovarajući nadzor ako se ukaže potreba.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, inhibitori B-Raf serin-treonin (BRAF) kinaze, ATK oznaka: L01EC02

Mehanizam djelovanja

Dabrafenib je inhibitor RAF kinaze. Onkogene mutacije BRAF uzrokuju aktivaciju RAS/RAF/MEK/ERK puta. BRAF mutacije identificirane su u visokoj učestalosti u određenih vrsti raka, uključujući oko 50% melanoma. Najčešća BRAF mutacija je V600E, koja predstavlja oko 90% BRAF mutacija koje nalazimo u melanomima.

Pretklinički podaci dobiveni u biokemijskim ispitivanjima pokazali su da dabrafenib inhibira BRAF kinaze s aktiviranom mutacijom kodona 600 (tablica 5).

Tablica 5 Inhibitorna aktivnost koju dabrafenib pokazuje prema RAF kinazama

Kinaze	Inhibitorna koncentracija 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib je pokazao supresiju nizvodnih farmakodinamičkih biomarkera (fosforilirani ERK) i inhibiciju staničnog rasta u BRAF V600 mutiranim staničnim linijama melanoma, *in vitro* kao i u modelima na životinjama.

U ispitanika s melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju, primjena dabrafeniba rezultirala je inhibicijom tumorskih fosforiliranih ERK prema početnim vrijednostima.

Kombinacija s trametinibom

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor aktivacije mitogenom aktivirane kinaze 1 regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulirane izvanstaničnim signalima (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Prema tome, trametinib i dabrafenib inhibiraju dvije kinaze u tom putu, MEK i RAF, te zato kombinacija osigurava istodobnu inhibiciju puta. Kombinacija dabrafeniba s trametinibom je pokazala antitumorsku aktivnost u staničnim linijama melanoma pozitivnog na mutaciju BRAF V600 *in vitro* i odgađa pojavu rezistencije u ksenograftima s melanomom pozitivnim na mutaciju BRAF V600 *in vivo*.

Određivanje statusa BRAF mutacije

Prije uzimanja dabrafeniba ili kombinacije s trametinibom, bolesnici moraju imati validiranim testom potvrđenu BRAF V600 mutaciju tumora. U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III, probir bolesnika za uključivanje zahtijevao je centralno testiranje na BRAF V600 mutacije pomoću BRAF mutacijskog testa koji se provodio na zadnjem raspoloživom uzorku tumora. Primarni tumor ili uzorak metastaze ispitivan je pomoću testa samo za istraživačke svrhe (IUO). IUO je alel-specifičan test lančane reakcije polimerazom (PCR) koji se provodi na DNK izolirane iz tumorskog tkiva fiksiranog u formalinu i uklopljenog u parafin (engl. *formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE). Test je posebno osmišljen kako bi razlikovao V600E i V600K mutacije. Za sudjelovanje u ispitivanju bili su podobni samo ispitanici s tumorima pozitivnim na BRAF V600E ili V600K mutacije.

Naknadno, uzorci svih bolesnika su ponovo testirani koristeći bioMerieux (bMx) THxID BRAF validirani test koji ima CE oznaku. bMx THxID BRAF test je alel specifični PCR koji se provodi na DNK izoliranoj iz FFPE tumorskog tkiva. Test je dizajniran za detekciju BRAF V600E i V600K mutacija s visokom osjetljivošću (manje od 5% V600E i V600K sekvenci u pozadini sekvenci divljeg tipa koristeći DNK izoliranu iz FFPE tkiva). Neklinička i klinička ispitivanja s retrospektivnom dvosmjernom Sanger sekvencionirajućom analizom pokazala su da test s manjom osjetljivošću također otkriva manje česte BRAF V600D mutacije i V600E/K601E mutacije. Iz uzoraka iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja (N=876) koji su bili pozitivni na mutaciju prema THxID BRAF testu i kasnije su sekvencionirani korištenjem referentne metode, specifičnost testa je iznosila 94%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neoperabilni ili metastatski melanom

• Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom

Bolesnici koji se prethodno nisu liječili

Djelotvornost i sigurnost preporučene doze trametiniba (2 mg jedanput na dan) u kombinaciji s dabrafenibom (150 mg dvaput na dan) za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom proučavale su se u dva ispitivanja faze III i jednom potpornom ispitivanju faze I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem se uspoređivala kombinacija dabrafeniba i trametiniba s dabrafenibom i placebo u prvoj liniji liječenja za ispitanike s neoperabilnim (stadij IIIC) ili metastatskim (stadij IV) melanomom kože pozitivnim na BRAF V600E/K mutaciju. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS), a ključna mjera sekundarnog ishoda ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Ispitanici su bili stratificirani prema razini laktat dehidrogenaze (LDH) (> gornje granice normale (GGN) naspram ≤ GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

Randomizirano je ukupno 423 ispitanika u omjeru 1:1 na kombinaciju (N=211) ili na dabrafenib (N=212). Ispitanici su većinom bili bijele rase (> 99%) i muškarci (53%), medijana starosti od 56 godina (28% je imalo ≥ 65 years). Većina ispitanika imala je bolest stadija IVM1c (67%). Većina je ispitanika imala LDH \leq GGN (65%), funkcionalni status prema Istočnoj suradnoj grupi za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (72%) i visceralnu bolest (73%) na početku. Većina ispitanika imala je BRAF V600E mutaciju (85%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

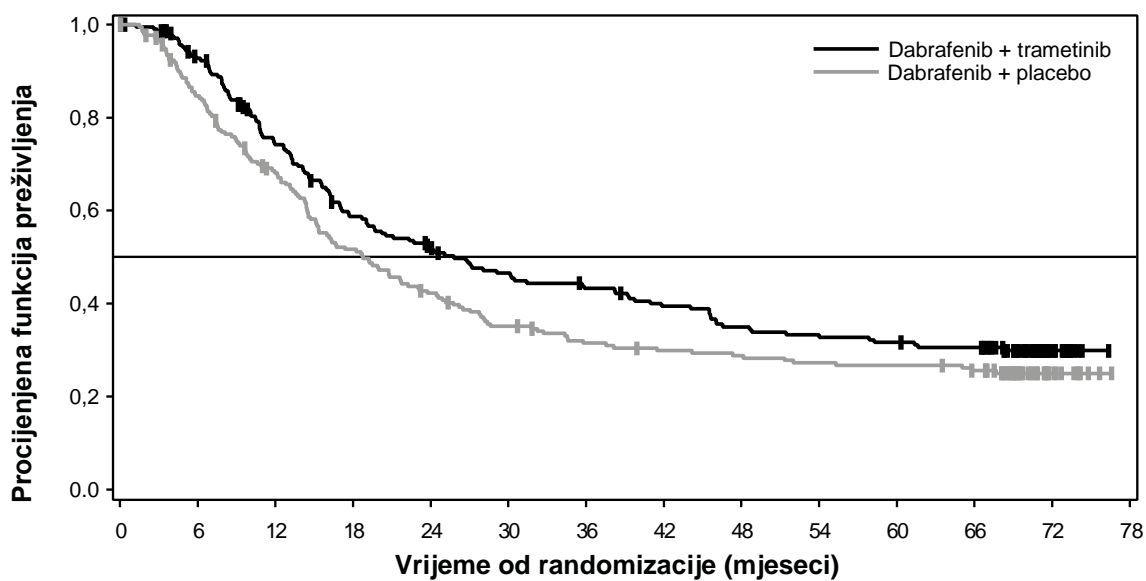
Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u tablici 6. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za skupinu koja je primala kombinaciju bio je približno 7 mjeseci duži od onog za monoterapiju dabrafenibom (25,8 mjeseci naspram 18,7 mjeseci) s 5-godišnjim stopama preživljenja od 32% za skupinu koja je primala kombinaciju naspram 27% za monoterapiju dabrafenibom (tablica 6, slika 1). Čini se da se Kaplan-Meierova krivulja OS-a stabilizira od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 1). Za bolesnike koji su imali normalnu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 40% (95% CI: 31,2; 48,4) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 33% (95% CI: 25,0; 41,0) u skupini koja je primala monoterapiju dabrafenibom, a za bolesnike koji su imali povišenu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 8,4; 26,0) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 14% (95% CI: 6,8; 23,1) u skupini koja je primala monoterapiju dabrafenibom.

Tablica 6 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 12. siječnja 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 10. prosinca 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,1 (19,2; ND)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-vrijednost	0,011		NP	
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)	Dabrafenib + trametinib (n=211)		Dabrafenib + placebo (n=212)	
Na 1 godinu	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Na 2 godine	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Na 3 godine	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Na 4 godine	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Na 5 godina	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK115306 (ITT populacija)



Ispitanici pod rizikom:

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

Poboljšanja za mjeru primarnog ishoda PFS bila su održana tijekom 5-godišnjeg vremenskog okvira u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom dabrafenibom. Poboljšanja su također uočena za stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i dulje trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) bilo je uočeno u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom dabrafenibom (tablica 7).

Tablica 7 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK115306 (COMBI-d)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 26. kolovoza 2013.)		Ažurirana analiza (završni datum za podatke: 12. siječnja 2015.)		5-godišnja analiza (završni datum za podatke: 10. prosinca 2018.)	
Mjera ishoda	Dabrafenib+ trametinib (n=211)	Dabrafenib+ placebo (n=212)	Dabrafenib+ trametinib (n=211)	Dabrafenib+ placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
PFS^a						
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medijan PFS-a (mjeseci) (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P vrijednost	0,035		< 0,001 ^f		NP	
ORR^b % (95% CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Razlika u ORR-u (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NP	
P vrijednost	0,0015		0,0014 ^f		NP	
Medijan trajanja odgovora ^c (mjeseci) (95% CI)	9,2 ^d (7,4; ND)	10,2 ^d (7,5; ND)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

a – Preživljenje bez progresije (procjena ispitivača)

b – Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelomični odgovor

c – Trajanje odgovora

d – U vrijeme izvješćivanja većina ($\geq 59\%$) odgovora koje je procijenio ispitivač bila je još u tijeku

e – Razlika u ORR-u izračunata na temelju rezultata za ORR koji nije bio zaokružen

f – Ažurirana analiza nije unaprijed planirana i p-vrijednost nije bila prilagođena za višestruko ispitivanje

ND = Nije dostignuto

NP = Nije primjenjivo

MEK116513 (COMBI-v):

Ispitivanje MEK116513 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III s 2 skupine u kojem se uspoređivala kombinirana terapija dabrafenibom i trametinibom s monoterapijom vemurafenibom kod neoperabilnog ili metastatskog melanoma pozitivnog na BRAF V600 mutaciju. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bio je OS uz PFS kao ključnu mjeru sekundarnog ishoda. Ispitanici su bili stratificirani prema razini laktat dehidrogenaze (LDH) (> gornje granice normale (GGN) naspram ≤ GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

Randomizirano je ukupno 704 ispitanika u omjeru 1:1 ili na kombinaciju ili na vemurafenib. Ispitanici su većinom bili bijele rase (> 96%) i muškarci (55%), uz medijan starosti od 55 godina (24% imalo je ≥ 65 godina). Većina ispitanika imala je bolest stadija IV M1c (61% ukupno). Većina ispitanika imala je LDH ≤ GGN (67%), funkcionalni status ECOG 0 (70%) i visceralnu bolest (78%) na početku. Ukupno je 54% ispitanika imalo < 3 mjesta bolesti na početku. Većina je ispitanika imala melanom pozitivan na BRAF V600E mutaciju (89%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

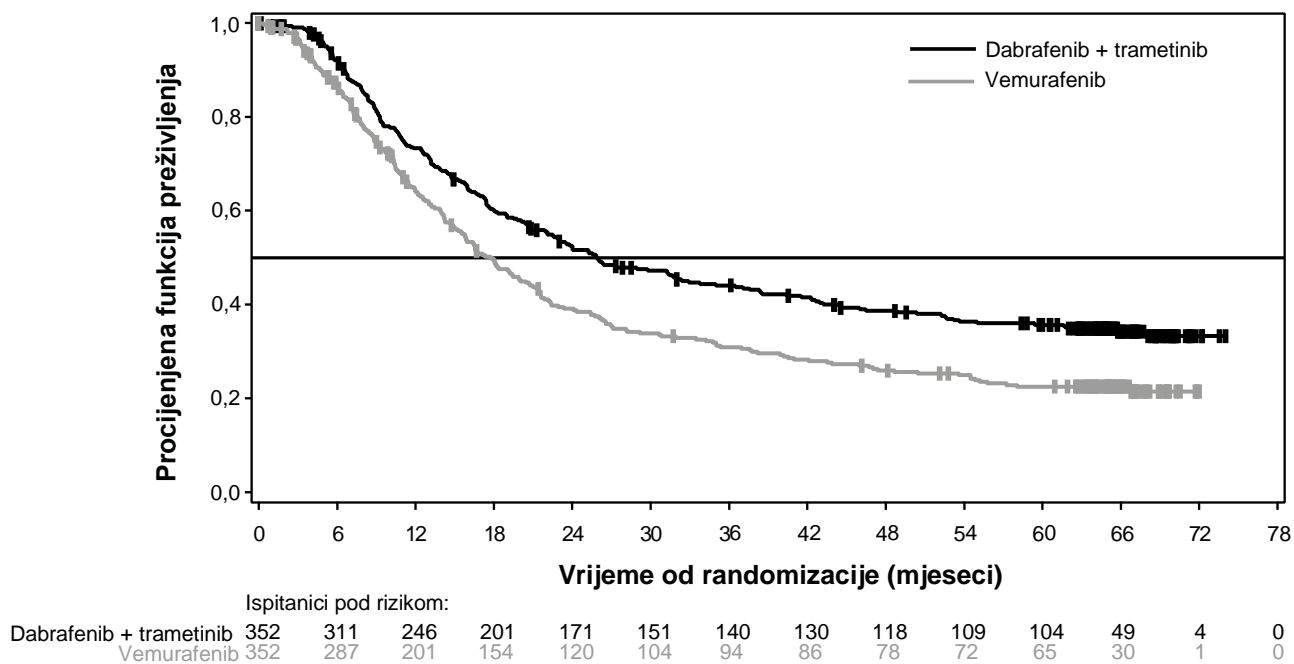
Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u tablici 8. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za skupinu koja je primala kombinaciju bio je približno 8 mjeseci duži od onog za monoterapiju vemurafenibom (26,0 mjeseci naspram 17,8 mjeseci) s 5-godišnjim stopama preživljenja od 36% za skupinu koja je primala kombinaciju naspram 23% za monoterapiju vemurafenibom (tablica 8, slika 2). Čini se da se Kaplan-Meierova krivulja OS-a stabilizira od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 2). Za bolesnike koji su imali normalnu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 46% (95% CI: 38,8; 52,0) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 28% (95% CI: 22,5; 34,6) u skupini koja je primala monoterapiju vemurafenibom, a za bolesnike koji su imali povišenu razinu laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 9,3; 23,3) u skupini koja je primala kombinaciju naspram 10% (95% CI: 5,1; 17,4) u skupini koja je primala monoterapiju vemurafenibom.

Tablica 8 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK116513 (COMBI-v)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 13. ožujka 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 08. listopada 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,6 (22,6; ND)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Prilagođen omjer hazarda (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-vrijednost	< 0,001		NP	
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)	Dabrafenib + trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Na 1 godinu	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Na 2 godine	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Na 3 godine	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Na 4 godine	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Na 5 godina	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo

Slika 2 Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK116513



Poboljšanja za mjeru sekundarnog ishoda PFS bila su održana tijekom 5-godišnjeg vremenskog okvira u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom vemurafenibom. Poboljšanja su također uočena za ORR i dulji DoR bio je uočen u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s monoterapijom vemurafenibom (tablica 9).

Tablica 9 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK116513 (COMBI-v)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 17. travnja 2014.)		5-godišnja analiza (završni datum za podatke: 08. listopada 2018.)	
Mjera ishoda	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medijan PFS-a (mjeseci) (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)
Omjer hazarda (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P vrijednost	< 0,001		NP	
ORR^b % (95% CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Razlika u ORR-u (95% CI)	13 (5,7; 20,2)		NP	
P vrijednost	0,0005		NP	
Trajanje odgovora (mjeseci)^c Medijan (95% CI)	13,8 ^d (11,0; ND)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

a – Preživljenje bez progresije (procjena ispitivača)

b – Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelomični odgovor

c – Trajanje odgovora

d – U vrijeme izvješćivanja većina (59% za dabrafenib+trametinib i 42% za vemurafenib) odgovora koje je procijenio ispitivač bila je još u tijeku

ND = Nije dostignuto

NP = Nije primjenjivo

Prethodna terapija BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci u bolesnika koji su uzimali kombinaciju dabrafeniba s trametinibom u kojih je došlo do progresije tijekom prethodne terapije BRAF inhibitorom.

Dio B ispitivanja BRF113220 uključivao je kohortu od 26 bolesnika u kojih je došlo do progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom. Kombinacija trametiniba 2 mg jedanput na dan i dabrafeniba 150 mg dvaput na dan pokazala je ograničenu kliničku aktivnost u bolesnika u kojih je došlo do progresije tijekom terapije BRAF inhibitorom. Potvrđena stopa odgovora prema procjeni ispitivača bila je 15% (95% CI: 4,4, 34,9), a medijan PFS-a bio je 3,6 mjeseci (95% CI: 1,9, 5,2). Slični su rezultati bili uočeni u 45 bolesnika koji su prešli s monoterapije dabrafenibom na kombinaciju trametinib 2 mg jedanput na dan i dabrafenib 150 mg dvaput na dan u Dijelu C ovog ispitivanja. U tih bolesnika uočena je potvrđena stopa odgovora od 13% (95% CI: 5,0, 27,0) uz medijan PFS-a od 3,6 mjeseci (95% CI: 2, 4).

Bolesnici s metastazama u mozgu

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom bile su proučavane u nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II s više centara (ispitivanje COMBI-MB) u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju koji je metastazirao u mozak. Ukupno 125 bolesnika bilo je uključeno u četiri kohorte:

- Kohorta A: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta B: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu s prethodnom lokalnom terapijom usmjerenom na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta C: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/K/R mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta D: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/E/K/R mutacijom sa simptomatskim metastazama u mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1 ili 2.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bio je intrakranijalni odgovor u Kohorti A, definiran kao postotak bolesnika s potvrđenim intrakranijalnim odgovorom, određen pomoću modificiranog „Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora“, verzija 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), a prema procjeni ispitivača. Intrakranijalni odgovori u Kohortama B, C i D prema procjeni ispitivača bili su mjere sekundarnog ishoda ispitivanja. Zbog male veličine uzoraka koja se vidi po širokom 95% CI, rezultate Kohorti B, C i D treba oprezno interpretirati. Rezultati djelotvornosti sažeti su u tablici 10.

Tablica 10 Podaci o djelotvornosti prema procjeni ispitivača u ispitivanju COMBI-MB

Mjere ishoda/ procjena	Populacija svih liječenih bolesnika			
	Kohorta A N=76	Kohorta B N=16	Kohorta C N=16	Kohorta D N=17
Stopa intrakranijalnog odgovora, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Trajanje intrakranijalnog odgovora, medijan, mjeseci (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)
Stopa ukupnog odgovora, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Preživljenje bez progresije bolesti, medijan, mjeseci (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)
Ukupno preživljenje, medijan, mjeseci (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; ND)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

CI = interval pouzdanosti

ND = nije dostignuto

- Monoterapija dabrafenibom

Djelotvornost dabrafeniba u liječenju odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju procijenjena je u 3 klinička ispitivanja (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], i BRF113710 [BREAK-2]) uključujući bolesnike s BRAF V600E i/ili V600K mutacijama.

U ova klinička ispitivanja je ukupno uključeno 402 ispitanika s BRAF V600E i 49 ispitanika s BRAF V600K mutacijom. Bolesnici s melanomom s drugim BRAF mutacijama, izuzev mutacije V600E, bili su isključeni iz ispitivanja djelotvornosti, a klinička ispitivanja s jednom skupinom pokazala su manju aktivnost kod tumora s mutacijom V600K nego kod onih s mutacijom V600E.

Nema raspoloživih podataka o bolesnicima s melanomom koji nose BRAF V600 mutacije osim onih s V600E i V600K. Djelotvornost dabrafeniba u bolesnika koji su ranije liječeni inhibitorima protein kinaze nije bila ispitivana.

Bolesnici koji nisu ranije liječeni (rezultati faze III ispitivanja [BREAK-3])

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba procijenjene su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III [BREAK 3] gdje je uspoređivan dabrafenib s dakarbazinom (DTIC) kod ranije neliječenih bolesnika s uznapredovalim (neoperabilnim, stadij III) ili metastatskim (stadij IV) melanomom pozitivnim na BRAF V600E mutaciju. Bolesnici s melanomom s drugim BRAF mutacijama osim mutacije V600E su bili isključeni.

Primarni cilj ispitivanja bilo je procijeniti djelotvornost dabrafeniba u usporedbi s DTIC-om s obzirom na PFS prema procjeni ispitivača. Bolesnici skupine DTIC su smjeli prijeći na liječenje dabrafenibom nakon nezavisne radiološke potvrde početne progresije. Početne karakteristike su bile uravnotežene između terapijskih skupina. Šezdeset posto bolesnika su bili muškarci i 99,6% bijele rase; medijan dobi je bio 52 godine s 21% bolesnika \geq 65 godina, 98,4% je imalo ECOG status 0 ili 1, a 97% bolesnika je imalo metastatsku bolest.

U prethodno određenoj analizi s podacima zaključenim 19. prosinca 2011., dosegno je značajno poboljšanje primarnog ishoda PFS (HR=0,30; 95% CI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). Rezultati djelotvornosti iz primarne analize i post-hoc analize s dodanim podacima o praćenju tijekom 6 mjeseci, sažeto su prikazani u tablici 11. Podaci o OS-u iz daljnje post-hoc analize temeljene na podacima sa zaključnim datumom 18. prosinca 2012. prikazani su na slici 3.

Tablica 11 Djelotvornost u ranije neliječenih bolesnika (ispitivanje BREAK-3, 25. lipnja 2012.)

	Podaci do 19. prosinca 2011.		Podaci do 25. lipnja 2012.	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Preživljenje bez progresije bolesti				
Medijan, mjeseci (95% CI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (95% CI)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Ukupni odgovor^a				
% (95% CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Trajanje odgovora				
Medijan, mjeseci (95% CI)	N=99 5,6 (4,8; ND)	N=12 ND (5,0; ND)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)

Kratice: CI: interval pouzdanosti; DTIC: dakarbazin; HR: omjer hazarda; ND: nije dostignuto

^a Definiran kao potvrđeni potpuni + djelomični odgovor.

Prema podacima od 25. lipnja 2012., 35 ispitanika (55,6%) od 63 randomiziranih na DTIC je prešlo na dabrafenib, te je 63% ispitanika randomiziranih na dabrafenib i 79% ispitanika randomiziranih na DTIC imalo progresiju bolesti ili je umrlo. Medijan PFS-a nakon prelaska bio je 4,4 mjeseci.

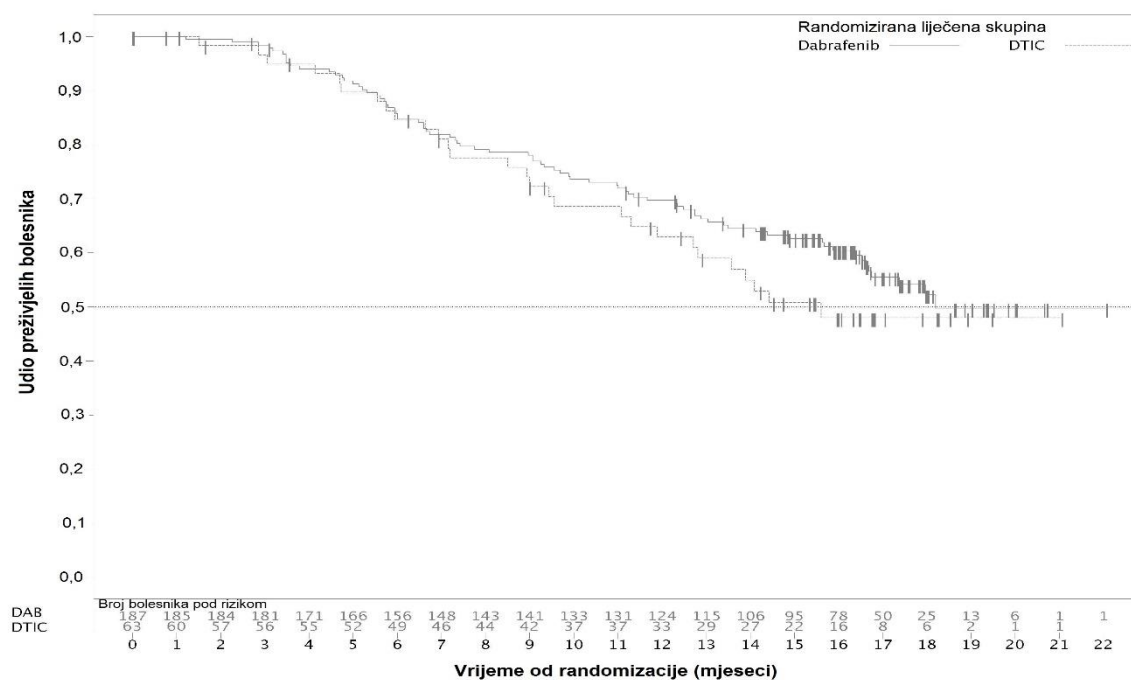
Tablica 12 Podaci o preživljenju iz primarne i post-hoc analize

Zaključni datum	Terapija	Broj smrti (%)	Omjer hazarda (95% CI)
19. prosinca 2011.	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11%)	
25. lipnja 2012.	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29%)	
18. prosinca 2012.	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42%)	

^(a) Bolesnici nisu cenzurirani prilikom prelaska

Podaci o OS-u iz daljnje post-hoc analize temeljene na podacima sa zaključno 18. prosinca 2012. pokazali su da dvanaestomjesečni OS iznosi 63% za DTIC i 70% za dabrafenib.

Slika 3 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (BREAK-3) (18. prosinca 2012.)



Bolesnici s metastazama u mozgu (Rezultati iz ispitivanja faze II (BREAK-MB))

BREAK-MB je bilo multicentrično otvoreno ispitivanje faze II, u dvije kohorte dizajnirano za procjenu intrakranijalnog odgovora na dabrafenib u ispitanika s histološki potvrđenim melanomom s metastazama u mozgu (stadij IV) i pozitivnim na BRAF mutaciju (V600E ili V600K). Ispitanici su grupirani u Kohortu A (ispitanici koji ranije nisu primali lokalnu terapiju za metastaze u mozgu) ili Kohortu B (ispitanici koji su ranije primili lokalnu terapiju za metastaze u mozgu).

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je ukupna stopa intrakranijalnog odgovora (OIRR) u populaciji bolesnika s V600E mutacijom, prema procjeni ispitivača. Potvrđeni OIRR i ostali rezultati djelotvornosti prema procjeni ispitivača prikazani su u tablici 13.

Tablica 13 Podaci o djelotvornosti u bolesnika s metastazama u mozgu (ispitivanje BREAK-MB)

	Populacija svih ispitanika koji su primali lijek			
	BRAF V600E (Primarni)		BRAF V600K	
	Kohorta A N=74	Kohorta B N=65	Kohorta A N=15	Kohorta B N=18
Stopa ukupnog intrakranijalnog odgovora; % (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)
Trajanje intrakranijalnog odgovora, medijan, mjeseci (95% CI)				
	N=29 4,6 (2,8; ND)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (ND; ND)	N=4 3,8 (ND; ND)
Ukupni odgovor, % (95% CI)^a				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Trajanje odgovora, medijan, mjeseci (95% CI)				
	N=28 5,1 (3,7; ND)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NP	N=5 3,1 (2,8; ND)
Preživljenje bez progresije bolesti, medijan, mjeseci (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)
Ukupno preživljenje, medijan, mjeseci (95% CI)				
Medijan, mjeseci	7,6 (5,9; ND)	7,2 (5,9; ND)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; ND)

Kratice: CI: interval pouzdanosti; ND: nije dostignuto; NP: nije primjenjivo

a Potvrđen odgovor.

b Ovo je ispitivanje dizajnirano za potvrdu ili odbacivanje nulte hipoteze $OIRR \leq 10\%$ (temeljeno na ranijim podacima) u prilog alternativne hipoteze $OIRR \geq 30\%$ u ispitanika s BRAF V600E mutacijom.

Bolesnici koji ranije nisu liječeni ili nakon neuspjeha barem jedne ranije sistemske terapije (rezultati faze II [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) je bilo multicentrično ispitivanje s jednom skupinom u koju je bilo uključeno 92 ispitanika s metastatskim melanomom (stadij IV) s potvrđenom BRAF V600E ili V600K mutacijom melanoma.

Potvrđena stopa odgovora prema procjeni ispitivača u bolesnika s BRAF V600E metastatskim melanomom (n=76) iznosila je 59% (95% CI: 48,2; 70,3), a medijan DoR-a 5,2 mjeseca (95% CI: 3,9; nije bilo moguće izračunati) temeljem medijana vremena praćenja od 6,5 mjeseci. U bolesnika s BRAF V600K pozitivnim metastatskim melanomom (n=16) stopa odgovora je bila 13% (95% CI: 0,0; 28,7), s medijanom DoR-a od 5,3 mjeseci (95% CI: 3,7; 6,8). Iako ograničeno malim brojem bolesnika, medijan ukupnog preživljenja je bio u skladu s podacima o bolesnicima s BRAF V600E pozitivnim tumorima.

Adjuvantno liječenje melanoma stadija III

BRF115531 (COMBI-AD)

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III u bolesnika s melanomom stadija III (stadij IIIA [metastaze u limfnim čvorovima >1 mm], IIIB, ili IIIC) s mutacijom BRAF V600 E/K, nakon potpune resekcije.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 kako bi primali ili kombiniranu terapiju (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan) ili dva placeba u periodu od 12 mjeseci. Uključenje je zahtijevalo potpunu resekciju melanoma s potpunom limfadenektomijom unutar 12 tjedana prije randomizacije. Bilo koje prethodno sistemsko antitumorsko liječenje, uključujući radioterapiju, nije bilo dopušteno. Bolesnici s prethodnim zloćudnim bolestima u anamnezi, ako su bili bez bolesti najmanje 5 godina, mogli su sudjelovati u ispitivanju. Bolesnici sa zloćudnim bolestima s potvrđenim aktivirajućim RAS mutacijama nisu mogli sudjelovati u ispitivanju. Bolesnici su stratificirani prema BRAF mutacijskom statusu (V600E naspram V600K) i stadiju bolesti prije operacije koristeći 7. izdanje AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) sustava za stupnjevanje melanoma (engl. *Melanoma Staging System*) (prema podstadiju stadija III, ukazujući na različite razine uključenosti limfnih čvorova i veličine primarnog tumora i ulceracije). Mjera primarnog ishoda bilo je preživljenje bez relapsa prema procjeni ispitivača (engl. *relapse-free survival*, RFS), definirano kao vrijeme od randomizacije do ponovne pojave bolesti ili smrti zbog bilo kojeg uzroka. Radiološka procjena tumora je rađena svaka 3 mjeseca tijekom prve dvije godine i nakon toga svakih 6 mjeseci, dok nije uočen prvi relaps. Mjere sekundarnog ishoda uključuju ukupno preživljenje (OS; ključna mjera sekundarnog ishoda), slobodu od relapsa (engl. *freedom from relapse*, FFR) i preživljenje bez udaljenih metastaza (engl. *distant metastasis-free survival*, DMFS).

Ukupno 870 bolesnika bilo je randomizirano u skupine koje su primale kombiniranu terapiju (n=438) i placebo (n=432). Većina bolesnika bili su bijelci (99%) i muškarci (55%), s medijanom dobi od 51 godine (18% je bilo ≥ 65 godina). Ispitivanje je uključivalo bolesnike sa svim podstadijima bolesti stadija III prije resekcije; 18% od tih bolesnika imalo je uključenje limfnih čvorova koje je bilo moguće identificirati samo pomoću mikroskopa i nije imalo primarnih tumorskih ulceracija. Većina bolesnika imala je BRAF V600E mutaciju (91%). U vrijeme primarne analize, medijan trajanja praćenja (vrijeme od randomizacije do posljednjeg kontakta ili smrti) bio je 2,83 godine u skupini koja je primala kombinaciju dabrafeniba i trametiniba i 2,75 godina u skupini koja je primala placebo.

Rezultati za primarnu analizu RFS-a prikazani su u tablici 14. Ispitivanje je pokazalo statistički značajnu razliku RFS-a kao primarnog ishoda između liječenih skupina, s medijanom RFS-a od 16,6 mjeseci u skupini koja je primala placebo, i nije bio dostignut za skupinu koja je primala kombinaciju (HR: 0,47; 95% interval pouzdanosti: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Uočena korist u RFS-u je bila konzistentno pokazana među podskupinama bolesnika uključujući dob, spol i rasu. Rezultati su također bili konzistentni među stratifikacijskim faktorima za stadij bolesti i tip BRAF V600 mutacije.

Tablica 14 Rezultati RFS-a prema procjeni ispitivača za ispitivanje BRF115532 (COMBI-AD primarna analiza)

RFS parametar	Dabrafenib + trametinib N=438	Placebo N=432
Broj događaja, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Povrat bolesti	163 (37%)	247 (57%)
Relaps s udaljenim metastazama	103 (24%)	133 (31%)
Smrt	3 (<1%)	1 (<1%)
Medijan (mjeseci)	NP	16,6
(95% CI)	(44,5; NP)	(12,7; 22,1)
Omjer hazarda ^[1]		0,47
(95% CI)		(0,39; 0,58)
p-vrijednost ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
1-godišnja stopa (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-godišnja stopa (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-godišnja stopa (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

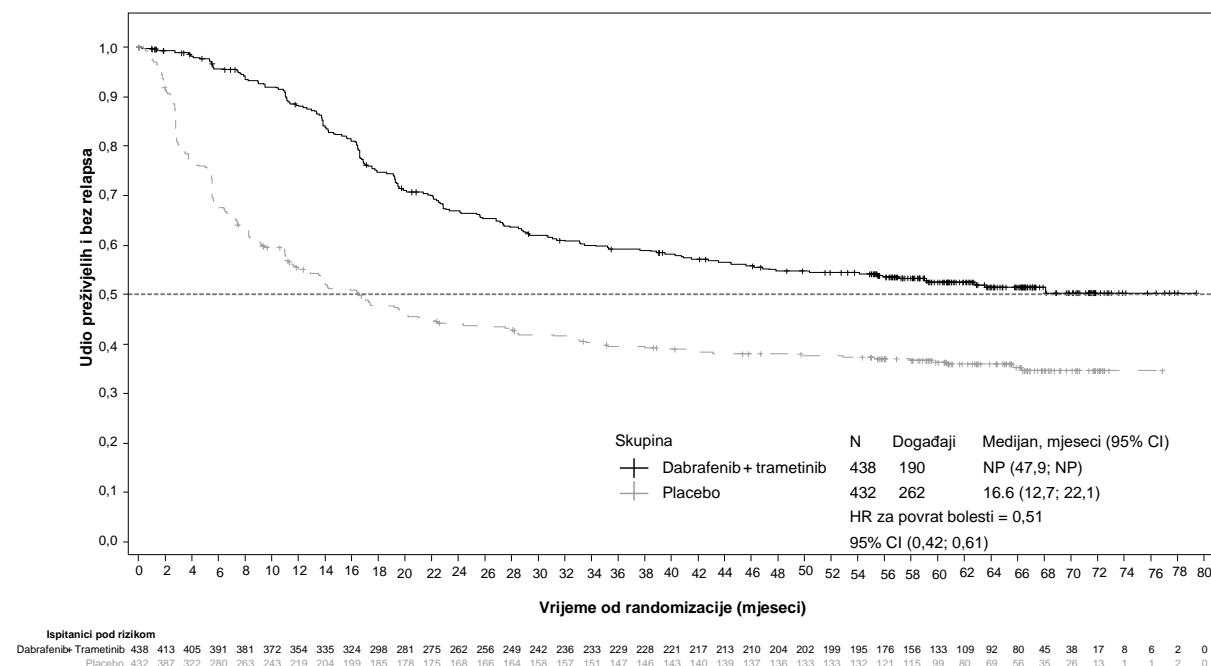
^[1] Omjer hazarda je dobiven iz stratificiranog Pike modela.

^[2] P-vrijednost je dobivena iz dvostranog stratificiranog logrank testa (faktori stratifikacije bili su stadij bolesti – IIIA naspram IIIB naspram IIIC – i tip BRAF V600 mutacije – V600E naspram V600K)

NP=nije procjenjivo

Temeljem ažuriranih podataka s dodatnih 29 mjeseci praćenja u usporedbi s primarnom analizom (minimalni period praćenja od 59 mjeseci), održana je korist u RFS-u s utvrđenim HR od 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (slika 4). 5-godišnja stopa RFS-a bila je 52% (95% CI: 48, 58) u skupini koja je primala kombinaciju u usporedbi s 36% (95% CI: 32, 41) u skupini koja je primala placebo.

Slika 4 Kaplan-Meierove krivulje RFS-a za ispitivanje BRF115532 (ITT populacija, ažurirani rezultati)



Temeljem 153 događaja (60 [14%] u skupini koja je primala kombinaciju i 93 [22%] u skupini koja je primala placebo) koji odgovaraju 26%-tnom dijelu informacija od ukupno 597 događaja OS-a, procijenjeni omjer hazarda za OS bio je 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Ti rezultati nisu dostigli unaprijed određenu granicu koja potvrđuje statističku značajnost pri toj prvoj interim analizi OS-a (HR=0,50; p=0,00019). Procjene preživljavanja u 1. i 2. godini od randomizacije bile su 97% i 91% u skupini koja je primala kombinaciju, odnosno 94% i 83% u skupini koja je primala placebo.

Rak pluća nemalih stanica

Ispitivanje BRF113928

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom ispitivane su u multicentričnom, nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II s tri kohorte, u koje su bili uključeni bolesnici s NSCLC-om stadija IV s BRAF V600E mutacijom. Primarna mjera ishoda bio je ORR određen pomoću RECIST 1.1 prema procjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda uključivale su DoR, PFS, OS, sigurnost i populacijsku farmakokinetiku. ORR, DoR i PFS procijenio je i neovisni odbor za procjenu u sklopu analize osjetljivosti.

Kohorte su bile uključene sekvencijski:

- Kohorta A: monoterapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan), uključeno 84 bolesnika. 78 bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju za svoju metastatsku bolest.
- Kohorta B: kombinirana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), uključeno 59 bolesnika. 57 bolesnika imalo je 1-3 linije prethodne sistemske terapije za svoju metastatsku bolest. 2 bolesnika nije prethodno primalo sistemsku terapiju i bilo je uključeno u analizu za bolesnike uključene u Kohortu C.
- Kohorta C: kombinirana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), 34 bolesnika. Svi su bolesnici primali ispitivani lijek kao prvu liniju terapije za metastatsku bolest.

Od ukupno 93 bolesnika koliko ih je bilo uključeno u kohorte B i C koje su primale kombiniranu terapiju, većina su bili bijelci (>90%), sa sličnim omjerom žena u odnosu na muškarce (54% naspram 46%), uz medijan dobi od 64 godine u bolesnika na drugoj ili višoj liniji terapije te 68 godina u bolesnika na prvoj liniji. Većina bolesnika (94%) uključenih u kohorte liječene kombiniranom terapijom imala je ECOG funkcionalni status 0 ili 1. 26 (28%) nikada nije pušilo. Većina bolesnika imala je neskvamoznu histologiju. U prethodno liječenoj populaciji, 38 bolesnika (67%) imalo je jednu liniju antitumorske sistemske terapije za metastatsku bolest.

U vrijeme primarne analize, ORR kao primarna mjera ishoda prema procjeni ispitivača u populaciji na prvoj liniji terapije bio je 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a u prethodno liječenoj populaciji bio je 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Tim je postotcima postignuta statistička značajnost za odbacivanje nulte hipoteze da je ORR za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom za ovu populaciju s NSCLC-om iznosio manje od 30% ili 30%. Rezultati za ORR koje je procijenio neovisni odbor za procjenu bili su u skladu s procjenom ispitivača. Djelotvornost kombinacije s trametinibom bila je superiorna u neizravnoj usporedbi s monoterapijom dabrafenibom u kohorti A. Završna analiza djelotvornosti provedena 5 godina nakon prve doze posljednjeg ispitanika prikazana je u tablici 15.

Tablica 15 Sažetak djelotvornosti u kohortama na kombiniranom načinu liječenja na temelju ispitivačeve i neovisne radiološke procjene

Mjera ishoda	Analiza	Kombinacija u 1. liniji N=36 ¹	Kombinacija u 2. i višim linijama N=57 ¹
Ukupni potvrđeni odgovor n (%) (95% CI)	Ispitivačeva	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Neovisnog odbora za procjenu	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Medijan DoR-a Mjeseci (95% CI)	Ispitivačeva	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Neovisnog odbora za procjenu	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medijan PFS-a Mjeseci (95% CI)	Ispitivačeva	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Neovisnog odbora za procjenu	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medijan OS-a Mjeseci (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ završni datum za podatke: 7. siječnja 2021.

Produljenje QT intervala

Najteži slučaj produljenja QTc od > 60 milisekundi (ms) zabilježen je u 3% ispitanika liječenih dabrafenibom (jedan > 500 ms u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost). U ispitivanju faze III MEK115306 niti jedan bolesnik liječen trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom nije imao najteži slučaj produljenja QTcB > 500 ms; u 1% (3/209) bolesnika QTcB bio je povećan za više od 60 ms u odnosu na početnu vrijednost. U ispitivanju faze III MEK116513 četiri bolesnika (1%) liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom imalo je povećanje QTcB 3. stupnja (> 500 ms). Dvoje od tih bolesnika imalo je povećanje QTcB 3. stupnja (> 500 ms) koje je ujedno bilo i povećanje > 60 ms od početne vrijednosti.

Potencijalni učinak dabrafeniba na produljenje QT intervala procjenjivan je u ciljanom QT ispitivanju s višestrukim dozama. Supraterapijska doza od 300 mg dabrafeniba dva puta dnevno primjenjivana je u 32 ispitanika s tumorima pozitivnim na BRAF V600 mutaciju. Nije uočen klinički značajan učinak dabrafeniba ili njegovih metabolita na QTc interval.

Ostala ispitivanja – analiza zbrinjavanja pireksije

Ispitivanje CPDR001F2301 (COMBI-i) i ispitivanje CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pireksija je uočena u bolesnika liječenih kombiniranom terapijom dabrafenibom i trametinibom. U početnim registracijskim ispitivanjima za kombiniranu terapiju kod neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-d i COMBI-v; ukupni N=559) i kod adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-AD, N=435) bilo je preporučeno privremeno prekinuti samo dabrafenib u slučaju pireksije (vrućica $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). U sljedeća dva ispitivanja neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-i kontrolna skupina, N=264) i adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-Aplus, N=552), savjetovan je privremeni prekid oba lijeka kada je bolesnikova tjelesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), ili kod prvog simptoma pireksije (COMBI-i; COMBI-Aplus za recidivirajuću pireksiju). U COMBI-i i COMBI-Aplus bila je manja incidencija pireksije 3./4. stupnja, komplicirane pireksije, hospitalizacije zbog ozbiljne pireksije kao štetnog događaja od posebnog interesa (engl. *adverse events of special interest*, AESI), vremena provedenog u AESI-jima uslijed pireksije, te trajnog prekida primjene oba lijeka zbog AESI-ja uslijed pireksije (posljednje navedeno samo kod adjuvantnog liječenja) u usporedbi s COMBI-d, COMBI-v i COMBI-AD. Ispitivanje COMBI-Aplus postiglo je svoju primarnu mjeru ishoda s objedinjenom stopom od 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) za pireksiju 3./4. stupnja, hospitalizaciju zbog pireksije ili trajni prekid primjene lijeka zbog pireksije u usporedbi s 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) za kontrolu iz prethodnog ispitivanja (COMBI-AD).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka dabrafenib u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za melanom i solidne zloćudne tumore (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Dabrafenib se apsorbira oralno pri čemu je medijan vremena postizanja vršne koncentracije u plazmi 2 sata nakon primjene doze. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti dabrafeniba primijenjenog peroralno je 95% (90% CI: 81, 110%). Izloženost dabrafenibu (C_{max} i AUC) povećavala se proporcionalno dozi između 12 i 300 mg nakon primjene u jednoj dozi, ali je povećanje bilo manje proporcionalno dozi nakon dva puta dnevno ponovljene doze. Smanjenje izloženosti bilo je opaženo s ponovljenim doziranjem, vjerojatno kao posljedica indukcije vlastitog metabolizma. Srednja vrijednost omjera nakupljanja AUC dan 18/dan 1 bila je 0,73. Nakon primjene 150 mg dva puta dnevno, geometrijska sredina C_{max} , AUC(0- τ) i koncentracije prije doze (C_{τ}) bile su 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml i 26 ng/ml.

Primjena dabrafeniba uz hranu smanjila je bioraspoloživost (C_{max} i AUC smanjeni za 51% odnosno 31%) i odgodila je apsorpciju kapsula dabrafeniba u usporedbi s primjenom natašte.

Distribucija

Dabrafenib se veže za ljudske proteine plazme i vezan je 99,7%. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene intravenske mikrodoze je 46 l.

Biotransformacija

Metabolizam dabrafeniba je primarno posredovan s CYP2C8 i CYP3A4 kako bi nastao hidroksidabrafenib, koji se dalje oksidira putem CYP3A4 i stvara karboksidabrafenib. Karboksidabrafenib se može dekarboksilirati kroz neenzimatski proces pri čemu se stvara desmetildabrafenib. Karboksidabrafenib se izlučuje u žuč i urin. Desmetildabrafenib se također može stvarati u crijevima i reapsorbirati. CYP3A4 metabolizira desmetildabrafenib u oksidativne metabolite. Poluvrijeme hidroksidabrafeniba usporedivo je s ishodišnim spojem koji ima poluvrijeme od 10 sati, dok karboksi- i desmetil- metaboliti imaju duže poluvrijeme (21-22 sata). Srednji AUC omjeri metabolita i roditeljskog spoja nakon primjene ponovljenih doza bile su 0,9, 11 i 0,7 za hidroksi-, karboksi-, i desmetildabrafenib. Temeljeno na izloženosti, relativnoj potentnosti i farmakokinetičkim svojstvima, oba spoja, hidroksi- i desmetildabrafenib vjerojatno pridonose kliničkoj aktivnosti dabrafeniba, dok je za aktivnost karboksidabrafeniba malo vjerojatno da će biti značajna.

In vitro procjena potencijala interakcije lijekova

Dabrafenib je *in vitro* supstrat humanog P-glikoproteina (Pgp) i humanog BCRP-a. Međutim, ovi prijenosnici imaju minimalni učinak na oralnu bioraspoloživost i eliminaciju dabrafeniba te je rizik od klinički značajne interakcije lijekova s inhibitorima Pgp-a ili BCRP-a nizak. *In vitro* nije dokazano da su dabrafenib i njegova 3 glavna metabolita inhibitori Pgp-a.

Iako su dabrafenib i njegovi metaboliti, hidroksidabrafenib, karboksidabrafenib i desmetildabrafenib, bili inhibitori humanih transportera organskih aniona (OAT) 1 i OAT3 *in vitro*, i dabrafenib i njegov desmetil metabolit su inhibitori transportera organskih kationa 2 (OCT2) *in vitro*, temeljem kliničke izloženosti dabrafenibu i njegovim metabolitima rizik od interakcije lijeka s drugim lijekom na tim transporterima je minimalan.

Eliminacija

Poluvrijeme dabrafeniba nakon intravenske primjene jedne mikrodoze je 2,6 sati. Poluvrijeme dabrafeniba nakon jedne oralne doze je 8 sati zahvaljujući eliminaciji koja je nakon peroralne primjene, limitirana apsorpcijom (flip-flop farmakokinetika). i.v. klirens plazme je 12 l/h.

Nakon oralne doze, glavni put eliminacije je metabolizam, posredovan s CYP3A4 i CYP2C8. Spojevi koji potječu od dabrafeniba se primarno izlučuju u stolicu, 71% oralne doze pronađeno je u stolici; 23% doze pronađeno je u urinu samo u obliku metabolita.

Posebne populacije bolesnika

Oštećenje jetre

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je na to da blago povišene razine bilirubina i/ili AST (temeljem klasifikacije Nacionalnog instituta za tumore [NCI]) ne utječu značajno na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene. Dodatno, blago oštećenje jetre definirano bilirubinom i AST nije imalo značajan učinak na plazmatske koncentracije metabolita dabrafeniba. Nisu dostupni podaci za bolesnike s umjerenim i teškim oštećenjem jetre. Kako su jetreni metabolizam i izlučivanje putem žuči primarni putevi eliminacije dabrafeniba i njegovih metabolita, dabrafenib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je na to da umjereno oštećenje bubrega ne utječe na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene. Iako su podaci za umjereno oštećenje bubrega ograničeni, oni mogu ukazivati da ne postoji klinički značajan učinak. Podaci za osobe s teškim oštećenjem bubrega nisu dostupni (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Na temelju analize populacijske farmakokinetike dob nije imala značajan učinak na farmakokinetiku dabrafeniba. Dob iznad 75 godina bila je značajan prediktor koncentracije karboksi- i desmetildabrafeniba u plazmi s 40% jačom izloženosti u ispitanika ≥ 75 godina starosti, u usporedbi s ispitanicima < 75 godina.

Tjelesna težina i spol

Na temelju analize populacijske farmakokinetike spol i tjelesna težina su utjecale na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene; težina je također utjecala na volumen distribucije i distribucijski klirens. Te farmakokinetičke razlike se nisu smatrale klinički značajnima.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala značajne razlike u farmakokinetici dabrafeniba između bolesnika azijskog podrijetla i bijelaca. Nema dovoljno podataka za procjenu potencijalnog utjecaja drugih rasa na farmakokinetiku dabrafeniba.

Pedijatrijska populacija

Nije provedeno niti jedno ispitivanje farmakokinetike dabrafeniba u pedijatrijskih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s dabrafenibom. U *in vitro* testovima na bakterijama i kulturama stanica sisavaca, i u *in vivo* na mikronukleus testu na glodavcima, dabrafenib nije pokazao mutagenu ili klastogenu aktivnost.

U kombiniranom ispitivanju plodnosti ženki, ranog embrionalnog i embriofetalnog razvoja u štakora, broj ovarijskih žutih tijela se u skotnih ženki smanjio na 300 mg/kg/dan (približno 3 puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u), ali nije bilo učinka na reproduktivni ciklus, parenje ili plodnost. Razvojna toksičnost, uključujući smrtnost embrija i defekte ventrikularnog septuma i variranje oblika timusa, nađena je pri 300 mg/kg/dan, uz odgođen razvoj skeleta te smanjenje fetalne tjelesne težine na ≥ 20 mg/kg/dan ($\geq 0,5$ puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u).

Ispitivanja plodnosti mužjaka s dabrafenibom nisu provedena. Međutim, u ispitivanjima s ponovljenim dozama, u štakora i pasa je uočena testikularna degeneracija/deplecija ($\geq 0,2$ puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u). Promjene na testisima štakora i pasa bile su još uvijek vidljive nakon razdoblja oporavka od 4 tjedna (vidjeti dio 4.6).

Učinci na kardiovaskularni sustav, uključujući degeneraciju/nekrozu koronarne arterije i/ili krvarenje, hipertrofiju/krvarenje atrioventrikularnog srčanog zaliska, te fibrovaskularnu proliferaciju atrija uočeni su kod pasa (≥ 2 puta kliničke izloženosti temeljeno na AUC-u). Primijećena je žarišna arterijska/perivaskularna upala u različitim tkivima u miševa te povećana incidencija degeneracije hepatičke arterije i spontana degeneracija kardiomiocita s upalom (spontana kardiomiopatija) u štakora (u štakora je izloženost iznosila $\geq 0,5$ puta, a u miševa $\geq 0,6$ puta kliničke izloženosti). U miševa su primijećeni učinci na jetru, uključujući hepatocelularnu nekrozu i upalu (pri izloženosti $\geq 0,6$ puta kliničke izloženosti). Kod nekoliko pasa je nađena bronhoalveolarna upala pluća pri dozama ≥ 20 mg/kg/dan (≥ 9 puta kliničke izloženosti u ljudi temeljeno na AUC-u) te je bila povezana s plitkim i/ili teškim disanjem.

Kod pasa i štakora su nakon aplikacije dabrafeniba uočeni reverzibilni hematološki učinci. U ispitivanjima trajanja do 13 tjedana, kod pasa i štakora je nađeno smanjenje broja retikulocita i/ili crvenih krvnih stanica (≥ 10 odnosno 1,4 puta kliničke izloženosti).

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti na štakorima, uočeni su učinci na rast (skraćena duga nožna kost), bubrežna toksičnost (tubularni depoziti, povećana incidencija kortikalnih cisti, tubularna bazofilija te reverzibilna povećanja koncentracije ureje i/ili kreatinina) i testikularna toksičnost (degeneracija i dilatacija kanalića) ($\geq 0,2$ puta kliničke izloženosti u odraslih ljudi temeljeno na AUC-u).

Dabrafenib je bio fototoksičan u *in vitro* testu na mišjim fibroblastima 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) i *in vivo* pri dozama ≥ 100 mg/kg (> 44 puta kliničke izloženosti temeljeno na C_{max}) u ispitivanju fototoksičnosti nakon peroralne primjene kod bezdlakih miševa.

Kombinacija s trametinibom

U ispitivanju na psima u kojem su se trametinib i dabrafenib davali u kombinaciji tijekom 4 tjedna, bili su uočeni znakovi gastrointestinalne toksičnosti i smanjena celularnost limfnog tkiva timusa pri nižim izloženostima nego u pasa kojima se davao samo trametinib. Inače su bile uočene slične toksičnosti kao u usporedivim ispitivanjima monoterapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni

Ovojnica kapsule

željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Tinta za označavanje

željezov oksid, crni (E172)
šelak
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirna bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa polipropilenskim zatvaračem s navojem i silika gelom kao sredstvom za sušenje.

Jedna boca sadrži 28 ili 120 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule

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

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 08. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovenija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule
dabrafenib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

28 kapsula

120 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sadrži sredstvo za sušenje, ne ga uklanjati ili jesti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tafinlar 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Tafinlar 50 mg kapsule
dabrafenib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

28 kapsula

120 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule
dabrafenib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 75 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

28 kapsula

120 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sadrži sredstvo za sušenje, ne ga uklanjati ili jesti.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

tafinlar 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOCI

1. NAZIV LIJEKA

Tafinlar 75 mg kapsule
dabrafenib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 75 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

28 kapsula

120 kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule

dabrafenib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tafinlar i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tafinlar
3. Kako uzimati Tafinlar
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Tafinlar
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tafinlar i za što se koristi

Tafinlar je lijek koji sadrži djelatnu tvar dabrafenib. Koristi se sam ili u kombinaciji s drugim lijekom koji sadrži trametinib, u odraslih osoba za liječenje vrste raka kože koji se naziva melanom koji se proširio u druge dijelove tijela, ili ne može biti odstranjen operacijom.

Tafinlar u kombinaciji s trametinibom koristi se i za sprječavanje povratka melanoma nakon što je odstranjen operacijom.

Tafinlar u kombinaciji s trametinibom koristi se i za liječenje vrste raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica (NSCLC).

Kod oba raka je prisutna određena promjena (mutacija) gena koji se zove BRAF na mjestu V600. Moguće je da je ta mutacija gena izazvala razvoj raka. Vaš lijek ciljano djeluje na proteine koje stvara taj mutirani gen te usporava ili zaustavlja daljnji razvoj raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Tafinlar

Tafinlar se smije koristiti samo u liječenju melanoma i raka pluća nemalih stanica s mutacijom BRAF. Stoga će Vaš liječnik prije početka liječenja napraviti test na tu mutaciju.

Ako Vaš liječnik odluči da ćete primati terapiju s kombinacijom Tafinlara i trametiniba, **pažljivo pročitajte uputu o trametinibu kao i ovu uputu.**

Ako imate dodatnih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Nemojte uzimati Tafinlar

- **ako ste alergični** na dabrafenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Obratite se svom liječniku ako mislite da se to odnosi na Vas.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Tafinlar. Vaš liječnik mora znati ako:

- imate bilo kakvu **bolest jetre**
- imate ili ste ikada imali bilo kakve **probleme s bubrežima**.
Liječnik Vas može uputiti na pretrage krvi radi praćenja Vaše jetrene i bubrežne funkcije dok uzimate Tafinlar.
- **ste imali neku drugu vrstu raka osim melanoma ili raka pluća nemalih stanica**, budući da biste mogli biti izloženi većem riziku od razvoja raka koji zahvaća i ne zahvaća kožu dok uzimate Tafinlar.

Prije nego što uzmete Tafinlar u kombinaciji s trametinibom Vaš liječnik također mora znati:

- ako imate tegobe sa srcem kao što su zatajenje srca ili problemi s otkucajima srca.
- ako imate tegobe s očima uključujući blokadu vene koja istječe iz oka (okluzija mrežnične vene) ili oticanje u oku koje može biti uzrokovano blokadom tekućine (korioretinopatija).
- ako imate tegobe s plućima ili disanjem, uključujući teškoće u disanju često udružene sa suhim kašljem, nedostatkom zraka i umorom.
- ako imate ili ste imali probleme s probavnim sustavom kao što je divertikulitis (upaljene vrećice u kolonu) ili metastaze u probavnom sustavu.

Porazgovarajte sa svojim liječnikom ako mislite da se bilo što od ovog odnosi na Vas.

Stanja na koja trebate obratiti pozornost

Neki ljudi koji uzimaju lijek Tafinlar razvijaju stanja koja mogu biti ozbiljna. Zbog toga morate biti upoznati s važnim znakovima i simptomima na koje treba obratiti pozornost prilikom uzimanja ovog lijeka. Neki od tih simptoma (krvarenje, vrućica, kožne promjene i problemi s očima) su kratko spomenuti u ovom dijelu, ali detaljnije informacije se mogu naći u dijelu 4, "Moguće nuspojave".

Krvarenje

Uzimanje Tafinlara u kombinaciji s trametinibom može uzrokovati ozbiljno krvarenje uključujući i u Vašem mozgu, probavnom sustavu (kao što je želudac, rektum ili crijeva), plućima i drugim organima te može dovesti do smrti. Simptomi mogu uključivati:

- glavobolje, omaglicu ili osjećaj slabosti
- krv u stolici ili crnu stolicu
- krv u mokraći
- bolove u trbuhu
- kašljanje / povraćanje krvi

Obavijestite svog liječnika čim prije ako dobijete bilo koji od navedenih simptoma.

Vrućica

Uzimanje Tafinlara ili kombinacije Tafinlara i trametiniba može uzrokovati vrućicu, iako je vjerojatnija ako uzimate kombiniranu terapiju (također pogledajte dio 4). U nekim slučajevima u osoba s vrućicom mogu se razviti niski krvni tlak, omaglica ili drugi simptomi.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete temperaturu iznad 38°C ili osjećate nadolazeću vrućicu dok uzimate ovaj lijek.

Srčani poremećaj

Tafinlar može uzrokovati srčane tegobe ili pogoršati postojeće srčane tegobe (također pogledajte odlomak "Srčane bolesti" u dijelu 4) kod ljudi koji uzimaju Tafinlar u kombinaciji s trametinibom.

Obavijestite svog liječnika ako imate neki srčani poremećaj. Liječnik će prije i tijekom liječenja Tafinlarom u kombinaciji s trametinibom obavljati pretrage kako bi provjerio radi li Vam srce pravilno. Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite: lupanje srca te ubrzane ili nepravilne otkucaje srca ili ako se pojave omaglica, umor, ošamućenost, nedostatak zraka ili oticanje nogu. Ako bude potrebno, Vaš liječnik može odlučiti privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje.

Promjene na koži koje mogu ukazivati na novi rak kože

Prije početka liječenja ovim lijekom i redovito tijekom njegovog uzimanja Vaš će liječnik provjeravati Vašu kožu. **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve promjene na koži za vrijeme ili nakon uzimanja ovog lijeka (također pogledajte dio 4).

Problemi s očima

Tijekom uzimanja ovog lijeka trebali biste otići liječniku na pregled očiju.

Odmah obavijestite svog liječnika ako za vrijeme uzimanja ovog lijeka imate crvenilo očiju i iritaciju, zamagljen vid, bol u oku ili druge promjene vida (također pogledajte dio 4). Tafinlar kada se daje u kombinaciji s trametinibom može izazvati očne tegobe, uključujući sljepoću. Trametinib se ne preporučuje ako ste u prošlosti imali začepljenje vene koja odvodi krv iz oka (okluziju mrežnične vene). Odmah obavijestite svog liječnika ako se tijekom liječenja pojavi neki od sljedećih simptoma očnih tegoba: zamagljen vid, gubitak vida ili druge promjene vida, pojava mrljica u boji u vidnom polju i pojava svjetlosnih krugova (mutni rubovi oko predmeta). Ako bude potrebno, liječnik može odlučiti privremeno prekinuti primjenu lijeka ili trajno obustaviti liječenje.

➔ **Pročitajte informacije o vrućici, promjenama na koži i očima u dijelu 4 ove upute o lijeku. Ako primijetite bilo koji od ovih znakova i simptoma, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.**

Tegobe s jetrom

Tafinlar u kombinaciji s trametinibom može uzrokovati tegobe s jetrom koji se mogu razviti u ozbiljne bolesti kao što su hepatitis i zatajenje jetre, koje mogu biti smrtonosne. Liječnik će Vas periodički nadzirati. Znakovi da Vaša jetra možda ne radi kako treba mogu uključivati:

- gubitak apetita
- mučninu
- povraćanje
- bol u truhu (abdomenu)
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- tamnu mokraću
- svrbež na koži

Obavijestite svog liječnika čim prije ako dobijete bilo koji od ovih simptoma.

Bol u mišićima

Tafinlar u kombinaciji s trametinibom može imati za posljedicu razgradnju mišića (rabdomioliza).

Obavijestite svog liječnika čim prije ako dobijete bilo koji od ovih simptoma.

- bol u mišićima
- tamnu mokraću zbog oštećenja bubrega

Ako bude potrebno, Vaš liječnik može odlučiti privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje.

Proboj želuca ili crijeva (perforacija)

Uzimanje kombinacije Tafinlara i trametiniba može povećati rizik od nastanka proboja u stijenci crijeva. **Obratite se svom liječniku** čim prije ako imate jaku bol u truhu.

Ozbiljne kožne reakcije

U ljudi koji su uzimali Tafinlar u kombinaciji s trametinibom prijavljene su ozbiljne kožne reakcije. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo kakve promjene na koži (pogledajte dio 4 za simptome na koje treba obratiti pažnju).

Upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove

Upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove (sarkoidoza). Česti simptomi sarkoidoze mogu uključivati kašalj, nedostatak zraka, otečene limfne čvorove, smetnje vida, vrućicu, umor, bolove i oticanje zglobova te osjetljive kvržice na koži. Obratite se liječniku ako Vam se pojavi neki od tih simptoma.

Poremećaji imunskog sustava

Tafinlar u kombinaciji s trametinibom u rijetkim slučajevima može uzrokovati stanje (hemofagocitnu limfocitocitozu ili HLH) u kojem imunski sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanica koje sudjeluju u borbi protiv infekcija). Simptomi mogu uključivati povećanu jetru i/ili slezenu, kožni osip, povećane limfne čvorove, probleme s disanjem, lako stvaranje modrica, poremećaj rada bubrega i probleme sa srcem. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip.

Djeca i adolescenti

Tafinlar se ne preporučuje za djecu i adolescente. Nisu poznati učinci lijeka Tafinlar na osobe mlađe od 18 godina.

Drugi lijekovi i Tafinlar

Prije početka liječenja, obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Tafinlar, ili mogu povećati vjerojatnost pojave nuspojava. Tafinlar također može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Oni uključuju:

- **lijekove za sprječavanje trudnoće** (*kontraceptive*) koji sadrže hormone, poput pilula, injekcija ili flastera
- varfarin i acenokumarol, lijekovi **za sprječavanje zgrušavanja krvi**
- digoksin, koji se primjenjuje u liječenju **srčanih bolesti**
- lijekove za terapiju **gljivičnih infekcija**, poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola
- neke blokatore kalcijevih kanala koji se koriste za liječenje **visokog krvnog tlaka**, poput diltiazema, felodipina, nikardipina, nifedipina ili verapamila
- lijekove za liječenje **raka**, poput kabazitaksela
- neke lijekove koji **snizuju masnoće (lipide)** u krvi, poput gemfibrozila
- lijekove koji se koriste za liječenje nekih **psihičkih poremećaja**, poput haloperidola
- neke **antibiotike**, poput klaritromicina, doksiciklina i telitromicina
- neke lijekove **protiv tuberkuloze (TBC)**, poput rifampicina
- neke lijekove koji smanjuju razinu **kolesterola**, poput atorvastatina i simvastatina
- neke **imunosupresive**, poput ciklosporina, takrolimusa i sirolimusa
- neke **protuupalne** lijekove, poput deksametazona i metilprednizolona
- neke lijekove za liječenje **HIV** infekcije, poput ritonavira, amprenavira, indinavira, darunavira, delavirdina, efavirenza, fosamprenavira, lopinavira, nelfinavira, tipranavira, sakvinavira i atazanavira
- neke lijekove koji se koriste za **smanjivanje boli**, poput fentanila i metadona
- lijekove za liječenje epileptičnih napada (**epilepsije**), poput fenitoina, fenobarbitala, primidona, valproične kiseline ili karbamazepina
- lijekove koji djeluju **protiv depresije** poput nefazodona i biljnih pripravaka od gospine trave (*Hypericum perforatum*)

➔ **Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru** ako uzimate bilo koji od ovih lijekova (ili ako niste sigurni). Vaš liječnik može odlučiti prilagoditi Vam dozu.

Vodite popis svih lijekova koje uzimate kako biste ga mogli pokazati svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Tafinlar se ne preporučuje tijekom trudnoće.

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Tafinlar se ne preporučuje tijekom trudnoće jer može potencijalno naštetiti nerođenom djetetu.
- Ako ste žena koja može ostati trudna, tada tijekom uzimanja lijeka Tafinlar i još najmanje 2 tjedna nakon prestanka njegovog uzimanja, te još najmanje 16 tjedana nakon posljednje doze trametiniba kada se daje u kombinaciji s Tafinlarom, morate koristiti pouzdana sredstva za sprječavanje trudnoće.
- Lijekovi za sprječavanje trudnoće koji sadrže hormone (poput pilula, injekcija ili flastera) mogu imati oslabljeno djelovanje tijekom uzimanja lijeka Tafinlar ili kombinirane terapije (i Tafinlar i trametinib). Kako ne biste zatrudnili za vrijeme uzimanja ovog lijeka, trebate koristiti drugu učinkovitu kontracepcijsku metodu. Upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru za savjet.
- Odmah obavijestite liječnika ako zatrudnite za vrijeme uzimanja ovog lijeka.

Tafinlar se ne preporučuje za vrijeme dojenja.

Nije poznato mogu li se sastojci ovog lijeka izlučiti u majčino mlijeko.

Odmah morate obavijestiti liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Vi i Vaš liječnik ćete zajednički odlučiti hoćete li uzimati ovaj lijek ili dojiti.

Plodnost - muškarci i žene

Ispitivanja na životinjama su pokazala da djelatna tvar dabrafenib može trajno smanjiti plodnost muškaraca. Dodatno, muškarci koji uzimaju Tafinlar mogu imati manji broj spermija i njihov spermioqram se možda ne vrati na normalne vrijednosti nakon što prestanu s uzimanjem ovog lijeka.

Prije početka uzimanja lijeka Tafinlar porazgovarajte s liječnikom o opcijama za poboljšanje mogućnosti da u budućnosti imate dijete.

Uzimanje Tafinlara s trametinobom: trametinib može štetno utjecati na plodnost muškaraca i žena.

Porazgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o učincima ovog lijeka na spermioqram.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tafinlar može uzrokovati nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima.

Izbjegavajte vožnju i upravljanje strojevima ako imate problema s vidom ili se osjećate umorno i slabo te ako Vam nedostaje energije.

Opisi ovih učinaka mogu se naći u dijelovima 2 i 4.

Porazgovarajte s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako imate bilo kakvih pitanja ili ako niste sigurni. Čak i Vaša bolest, simptomi i terapija mogu utjecati na mogućnost vožnje ili upravljanja strojevima.

3. Kako uzimati Tafinlar

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Uobičajena doza lijeka Tafinlar bilo kad se uzima sam ili u kombinaciji s trametinibom su dvije kapsule od 75 mg dva puta dnevno (odgovara dnevnoj dozi od 300 mg). Preporučena doza trametiniba, kada se uzima u kombinaciji s Tafinlarom, iznosi 2 mg jednput na dan.

Vaš liječnik može odlučiti da biste trebali uzimati manju dozu ako se pojave nuspojave.

Tafinlar je također dostupan u obliku kapsula od 50 mg ako je preporučeno smanjenje doze.

Nemojte uzimati veće doze lijeka Tafinlar nego što Vam je liječnik preporučio, jer može doći do povećanog rizika od nuspojava.

Kako uzimati lijek

Kapsule progutajte cijele s vodom, jednu po jednu.

Ne žvačite i ne drobite kapsule jer će inače izgubiti učinak.

Tafinlar uzimajte dva puta dnevno, na prazan želudac. To znači da

- nakon što uzmete Tafinlar, morate pričekati **barem 1 sat** do obroka, ili
- nakon obroka, morate čekati **barem 2 sata** prije nego što uzmete Tafinlar.

Tafinlar uzimajte ujutro i uvečer, s približno 12 sati razmaka. Dnevne i večernje doze lijeka Tafinlar uzimajte svaki dan u isto vrijeme. To će povećati vjerojatnost da ćete se sjetiti uzeti kapsule.

Nemojte uzeti dnevnu i večernju dozu lijeka Tafinlar istovremeno.

Ako uzmete više lijeka Tafinlar nego što ste trebali

Ako uzmete previše kapsula lijeka Tafinlar, **za savjet se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri**. Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Tafinlar te ovu uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili uzeti Tafinlar

Ako ste s propuštenom dozom zakasnili manje od 6 sati, uzmite ju čim se sjetite.

Ako s propuštenom dozom kasnite više od 6 sati, propustite tu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Dalje nastavite uzimati kapsule u redovna vremena kao i obično.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Tafinlar

Uzimajte Tafinlar onoliko dugo koliko to liječnik preporučuje. Nemojte prestati uzimati Tafinlar osim ako to nije zatražio liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Kako uzimati Tafinlar u kombinaciji s trametinibom

- Uzimajte Tafinlar u kombinaciji s trametinibom točno onako kako Vam Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik kažu. Ne mijenjajte dozu i ne prekidajte uzimanje Tafinlara ili trametiniba ako Vam to ne kažu Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.
- Uzimajte **Tafinlar dvaput na dan** i uzimajte **trametinib jedanput na dan**. Bilo bi dobro da se naviknete uzimati oba lijeka u isto vrijeme svakoga dana. Između doza Tafinlara mora biti 12 sati razmaka. Trametinib kada se daje u kombinaciji s Tafinlarom treba uzimati **ili** s jutarnjom dozom Tafinlara **ili** s večernjom dozom Tafinlara.
- Uzimajte Tafinlar i trametinib na prazan želudac, najmanje jedan sat prije ili dva sata nakon obroka. Uzimajte ih cijele uz punu čašu vode.
- Ako propustite dozu Tafinlara ili trametiniba, uzmite je čim se sjetite. Nemojte nadoknađivati propuštenu dozu i jednostavno uzmite svoju sljedeću dozu u redovito vrijeme:
 - Ako ima manje od 6 sati do Vaše sljedeće planirane doze Tafinlara, koji se uzima dvaput na dan.
 - Ako ima manje od 12 sati do Vaše sljedeće doze trametiniba, koji se uzima jedanput na dan.
- Ako uzmete previše Tafinlara ili trametiniba, odmah se obratite svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku. Ponesite sa sobom kapsule Tafinlara i tablete trametiniba kad možete. Ako je moguće, pokažite im pakiranja Tafinlara i trametiniba s uputama o lijeku.
- Ako dođe do nuspojava liječnik će možda odlučiti da trebate uzimati niže doze Tafinlara i / ili trametiniba. Uzimajte doze Tafinlara i trametiniba točno onako kako Vam kažu Vaš liječnik, medicinska sestra ili ljekarnik.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće ozbiljne nuspojave

Tegobe s krvarenjem

Kada se uzima u kombinaciji s trametinibom, Tafinlar može uzrokovati ozbiljne probleme s krvarenjem, osobito u mozgu. Nazovite svog liječnika ili medicinsku sestru i odmah zatražite liječničku pomoć ako primijetite bilo koji neuobičajen znak krvarenja, uključujući:

- glavobolju, omaglicu ili slabost
- iskašljavanje krvi ili krvnih ugrušaka
- povraćanje sadržaja koji sadrži krv ili nalikuje “talogu kave”
- crvenu ili crnu stolicu nalik katranu

Vrućica

Uzimanje lijeka Tafinlar može izazvati vrućicu u više od 1 od 10 ljudi. **Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako za vrijeme uzimanja ovog lijeka dobijete vrućicu (temperatura 38°C ili viša) ili osjećate nadolazeću vrućicu.** Oni će provesti pretrage kako bi vidjeli postoje li drugi uzroci vrućice, te liječiti problem.

U nekim slučajevima, osobe s vrućicom mogu razviti niski krvni tlak i omaglicu. Ako je vrućica izrazita, liječnik Vam može predložiti prekid terapije lijekom Tafinlar, ili lijekom Tafinlar i trametinibom, dok traje liječenje vrućice drugim lijekovima. Kada je vrućica pod kontrolom, liječnik Vam može predložiti da ponovo počnete uzimati Tafinlar.

Srčane bolesti

Tafinlar može utjecati na to koliko će dobro srce izbacivati krv kada se uzima u kombinaciji s trametinibom. Veća je vjerojatnost da će se to dogoditi u osoba s već postojećim srčanim tegobama. Liječnik će Vas nadzirati tijekom liječenja Tafinlarom u kombinaciji s trametinibom, kako bi uočio moguće srčane tegobe. Znakovi i simptomi srčanih tegoba uključuju:

- osjećaj lupanja srca te ubrzane ili nepravilne otkucaje
- omaglicu
- umor
- ošamućenost
- nedostatak zraka
- oticanje nogu

Obavijestite svog liječnika što je prije moguće ako se bilo koji od navedenih simptoma pojavi po prvi puta ili pogorša.

Kožne promjene

U ljudi koji su uzimali Tafinlar u kombinaciji s trametinibom prijavljene su ozbiljne kožne reakcije (čija je učestalost nepoznata). Ako primijetite bilo što od navedenog:

- crvenkaste mrlje na trupu koje su kružnog oblika ili u obliku mete, s mjehurićima u sredini. Ljuštenje kože. Čirevi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i na očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom).
 - široko rasprostranjen osip, vrućica i povećani limfni čvorovi (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti na lijek).
- ➔ **odmah prestanite uzimati lijek i potražite medicinsku pomoć.**

Bolesnici koji uzimaju Tafinlar mogu često (može se javiti u do 1 na 10 osoba) razviti drugačiju vrstu kožnog raka koji se naziva *planoćelularni karcinom kože*. Drugi mogu razviti tip raka kože koji se naziva *karcinom bazalnih stanica*. Obično te kožne promjene ostanu lokalne, mogu se kirurški ukloniti te se može nastaviti liječenje lijekom Tafinlar bez prekida.

Neki ljudi koji uzimaju Tafinlar također mogu primijetiti pojavu novih melanoma. Ovi melanomi se obično uklanjaju kirurški te se terapija lijekom Tafinlar može nastaviti bez prekida.

Prije nego što počnete uzimati Tafinlar, Vaš liječnik će pregledati Vašu kožu, te ju opet prekontrolirati svaki mjesec tijekom uzimanja ovog lijeka te tijekom 6 mjeseci nakon uzimanja ovog lijeka. Time se traže novi kožni tumori.

Liječnik će Vas također redovito upućivati na pregled glave, vrata, usta, limfnih žlijezda te na CT pretragu prsišta i područja trbuha. Također ćete možda biti upućeni na pretrage krvi. Ovi pregledi se vrše u svrhu otkrivanja je li došlo do razvoja nekog drugog oblika raka, uključujući karcinom pločastih stanica, u Vašem tijelu. Također se preporučuje pregled zdjelice (za žene) kao i analni pregled prije i na kraju liječenja.

Za vrijeme uzimanja lijeka Tafinlar redovito provjeravajte svoju kožu.

Ako primijetite bilo koje od sljedećeg:

- nova bradavica
 - rana na koži ili crvena kvržica koja krvari ili ne zarasta
 - promjena madeža u veličini i boji
- ➔ **Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru što je prije moguće** ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, bilo prvi puta ili u slučaju da se pogoršaju.

Kožne reakcije (osip) se mogu pojaviti tijekom uzimanja Tafinlara u kombinaciji s trametinibom. **Porazgovarajte s Vašim liječnikom** ako dobijete kožni osip tijekom uzimanja Tafinlara u kombinaciji s trametinibom.

Problemi s očima

Bolesnici koji uzimaju samo Tafinlar mogu manje često (može se javiti u do 1 na 100 osoba) razviti problem s očima koji se naziva uveitis, a koji ako se ne liječi može oštetiti vid. U bolesnika koji uzimaju Tafinlar u kombinaciji s trametinibom to se može dogoditi često (može se javiti u do 1 na 10 osoba).

Uveitis se može razviti jako brzo, a simptomi uključuju:

- crvenilo oka i iritaciju
 - zamagljen vid
 - bol u oku
 - povećanu osjetljivost na svjetlost
 - lebdeće mrlje pred očima
- ➔ **Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru, ako primijetite bilo koji od ovih simptoma.**

Tafinlar može uzrokovati očne tegobe kada se uzima u kombinaciji s trametinibom. Trametinib se ne preporučuje ako ste ikada imali začepljenje vene koja odvodi krv iz oka (okluziju mrežnične vene). Vaš liječnik će Vam možda savjetovati da napravite pregled očiju prije početka liječenja Tafinlarom u kombinaciji s trametinibom i za vrijeme njegove primjene. Liječnik će možda zatražiti da prestanete uzimati trametinib ili će Vas uputiti specijalistu ako se pojave znakovi i simptomi tegoba s vidom, koji uključuju:

- gubitak vida
 - crvenilo i nadraženost oka
 - obojene mrljice u vidnom polju
 - svjetlosne krugove (mutni rubovi oko predmeta)
 - zamagljen vid
- ➔ **Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru, ako primijetite bilo koji od ovih simptoma.**

Vrlo je važno da odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako razvijete ove simptome, posebno ako imate bolne, crvene oči koje se ne bistro brzo. Oni Vam mogu dogovoriti pregled oka kod specijaliste oftalmologa.

Poremećaji imunskog sustava

Ako Vam se istodobno pojavi više simptoma kao što su vrućica, otečene limfne žlijezde, modrice ili kožni osip, o tome odmah obavijestite svojeg liječnika. To može biti znak stanja u kojem imunski sustav proizvodi previše histiocita i limfocita (stanice koje sudjeluju u borbi protiv infekcija), koje može uzrokovati različite simptome (tzv. hemofagocitna limfohistiocitoza), pogledajte dio 2. (rijetka učestalost).

Moguće nuspojave u bolesnika koji uzimaju samo Tafinlar

Sljedeće nuspojave mogli biste primijetiti kada uzimate samo Tafinlar:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- papilom (vrsta tumora kože koji obično nije štetan)
- smanjeni apetit
- glavobolja
- kašalj
- mučnina, povraćanje
- proljev
- zadebljanje površinskih slojeva kože
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose
- osip
- crvenilo i otekline dlanova, prstiju ruke i tabana (pogledajte "Kožne promjene" ranije u dijelu 4)
- bol u zglobovima, mišićima ili bol u šakama ili stopalima
- vrućica (pogledajte "Vrućica" ranije u dijelu 4)
- nedostatak energije
- zimica
- osjećaj slabosti

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- kožne nuspojave uključujući planocelularni karcinom kože (vrsta raka kože), bradavičaste izrasline, kožne privjeske, nekontrolirani rast kože ili lezija (karcinom bazalnih stanica), pojavu suhe kože, svrbeža ili crvenila kože, debeli ljuskasti ili korasti dijelovi kože (aktinička keratoza), kožne lezije, crvenilo kože, povećana osjetljivost kože na sunce
- zatvor
- bolest nalik gripi

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti na krvnim pretragama

- niska razina fosfata (hipofosfatemija) u krvi
- povećanje razine šećera (hiperglikemija) u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- novi melanom
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- upala oka (uveitis, pogledajte "Problemi s očima" ranije u dijelu 4)
- upala gušterače (uzrokuje jaku bol u truhu)
- upala masnog sloja ispod kože (panikulitis)
- problemi s bubrezima, zatajenje bubrega
- upala bubrega

Moguće nuspojave kada se Tafinlar i trametinib uzimaju zajedno

Kada uzimate zajedno Tafinlar i trametinib mogli biste dobiti bilo koju od nuspojava navedenih na prethodnim popisima, iako bi njihova učestalost mogla biti drugačija (veća ili manja).

Mogli biste dobiti i **dodatne nuspojave zbog uzimanja trametiniba** istodobno s Tafinlarom.

Potrebno je obavijestiti liječnika čim prije ako dobijete bilo koji od tih simptoma, bilo po prvi put ili ako se pogoršaju.

Pročitajte i uputu o lijeku za trametinib za pojedinih o nuspojavama koje biste mogli dobiti uz trametinib.

Sljedeće nuspojave mogli biste primijetiti kada uzimate Tafinlar u kombinaciji s trametinibom:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- upala nosa i grla
- smanjeni apetit
- glavobolja
- omaglica
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- krvarenje, na raznim mjestima u tijelu, koje može biti blago ili ozbiljno (hemoragija)
- kašalj
- bol u trbuhu
- zatvor
- proljev
- mučnina, povraćanje
- osip, suha koža, svrbež, crvenilo kože
- bolovi u zglobovima, bolovi u mišićima ili bolovi u šakama i stopalima
- grčevi u mišićima
- nedostatak energije, osjećaj slabosti
- zimica
- oticanje šaka ili stopala (periferni edem)
- vrućica
- bolest nalik gripi

Vrlo česte nuspojave koje se mogu vidjeti na krvnim pretragama

- poremećeni rezultati krvnih pretraga povezanih s jetrom

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija mokraćnog sustava
- kožne nuspojave uključujući infekciju kože (celulitis), upalu folikula kose u koži, poremećaji noktiju kao što su promjene na ležištu nokta, bolovi u noktima, infekcija i oticanje kože oko noktiju, kožni osip s gnojnim mjehurićima, planocelularni karcinom kože (vrsta raka kože), papilom (vrsta tumora kože koji obično nije štetan), bradavičaste izrasline, povećana osjetljivost kože na sunce (pogledajte i odlomak "Kožne promjene" ranije u dijelu 4)
- dehidracija (niske razine vode ili tekućine)
- zamagljeni vid, problemi s vidom, upala oka (uveitis)
- manje učinkovito pumpanje srca
- niski krvni tlak (hipotenzija)
- lokalizirano oticanje tkiva
- nedostatak zraka
- suha usta
- bol u ustima ili ranice u ustima, upala sluznica
- tegobe nalik aknama
- zadebljanje vanjskog sloja kože (hiperkeratoza), debeli ljuskasti ili korasti dijelovi kože (aktinička keratoza), isušena ili ispucala koža
- pojačano znojenje, noćno znojenje
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose
- crvenilo i bol šaka i stopala
- upala masnog sloja ispod kože (panikulitis)
- upala sluznice
- oticanje lica

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti na krvnim pretragama

- niske razine bijelih krvnih stanica
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija), trombocita u krvi (stanice koje pomažu u zgrušavanju krvi), i vrste bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niske razine natrija (hiponatrijemija) ili fosfata (hipofosfatemija) u krvi
- povišenje razine šećera u krvi
- povišenje kreatin fosfokinaze, enzima koji se uglavnom nalazi u srcu, mozgu i skeletnim mišićima
- povišenje nekih tvari (enzima) koje proizvodi jetra

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- pojava novog raka kože (melanom)
- kožni privjesci
- alergijske reakcije (preosjetljivost)
- promjene na očima uključujući oticanje u oku uzrokovano curenjem tekućine (*korioretinopatija*), odvajanje membrane osjetljive na svjetlost u pozadini oka (mrežnice) od potpornih slojeva (*odignuće mrežnice*) i oticanje oko očiju
- brzina otkucaja srca koja je manja od normalnog raspona i/ili smanjenje brzine otkucaja srca
- upala pluća (pneumonitis)
- upala gušterače
- upala crijeva (kolitis)
- zatajenje bubrega
- upala bubrega
- upalna bolest koja uglavnom zahvaća kožu, pluća, oči i limfne čvorove (sarkoidoza)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- proboj (perforacija) želuca ili crijeva

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala srčanog mišića (miokarditis) koja može uzrokovati nedostatak zraka, vrućicu, osjećaj lupanja srca i bol u prsnoj koži.
- upaljena koža koja se ljušti (eksfolijativni dermatitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Tafinlar

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici boce i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tafinlar sadrži

- Djelatna tvar je dabrafenib. Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg ili 75 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid, crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171) i hipromeloza (E464). Nadalje, kapsule su otisnute crnom tintom koja sadrži crni željezov oksid (E172), šelak i propilenglikol.

Kako Tafinlar izgleda i sadržaj pakiranja

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule su neprozirne tamnocrvene s otisnutim "GS TEW" i "50 mg".

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule su neprozirne tamnoroze s otisnutim "GS LHF" i "75 mg".

Boce su od neprozirne bijele plastike s plastičnim zatvaračem na navoj.

U bocama se također u malom cilindričnom spremniku nalazi silika gel kao sredstvo za sušenje. Sredstvo za sušenje se mora čuvati unutar boce i ne smije se progutati.

Tafinlar 50 mg i 75 mg tvrde kapsule dostupne su u pakiranjima od 28 ili 120 kapsula. Ne moraju se sve veličine pakiranja nalaziti na tržištu u Vašoj zemlji.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

Proizvođač

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57

1526, Ljubljana

Slovenija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57

1000, Ljubljana

Slovenija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Njemačka

Glaxo Wellcome S.A.

Avda. Extremadura, 3

09400 Aranda De Duero

Burgos

Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.