

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tafinlar 50 mg kietosios kapsulės

Tafinlar 75 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Tafinlar 50 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 50 mg dabrafenibo (*dabrafenibum*).

Tafinlar 75 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 75 mg dabrafenibo (*dabrafenibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Tafinlar 50 mg kietosios kapsulės

Nepermatomos tamsiai raudonos spalvos kapsulės (maždaug 18 mm ilgio), ant kapsulės yra užrašas „GS TEW“ ir „50 mg“.

Tafinlar 75 mg kietosios kapsulės

Nepermatomos tamsiai rožinės spalvos kapsulės (maždaug 19 mm ilgio), ant kapsulės korpuso ir dangtelio yra užrašas „GS LHF“ ir „75 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Melanoma

Dabrafenibas, vartojamas monoterapijai ar derinyje su trametinibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuota neoperuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Adjuvantinis melanomos gydymas

Dabrafenibas derinyje su trametinibu skirtas suaugusių pacientų, kuriems diagnozuota III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, adjuvantiniam gydymui po visiškos rezekcijos.

Nesmulkialastelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Dabrafenibas, vartojamas derinyje su trametinibu, skirtas suaugusių pacientų, kuriems yra diagnozuotas progresavęs nesmulkialastelinis plaučių vėžys su BRAF V600 mutacija, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą dabrafenibu turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties.

Prieš vartojant dabrafenibą, pacientui patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta naviko su BRAF V600 mutacija diagnozė.

Dabrafenibo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems yra diagnozuota normalaus, dar vadinamo laukinio, tipo BRAF melanoma arba normalaus tipo BRAF NSLPV, neiširtas. Todėl pacientams, kuriems yra diagnozuota normalaus tipo BRAF melanoma arba normalaus tipo BRAF NSLPV, dabrafenibo vartoti negalima (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 150 mg dabrafenibo (vartojamo monoterapijai ar derinyje su trametinibu) (po dvi 75 mg kapsules) du kartus per parą (atitinka visą 300 mg paros dozę). Rekomenduojama trametinibo, vartojamo kartu su dabrafenibu, dozė yra 2 mg vieną kartą per parą.

Gydymo trukmė

Gydyti reikia tol, kol išnyksta gydymo nauda pacientui arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis (žr. 2 lentelę). Skiriant adjuvantiniam melanomos gydymui, pacientai turi būti gydomi 12 mėnesių laikotarpiu, išskyrus atvejus, kai liga recidyvuoja arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Praleistos dozės

Praleidus dabrafenibo dozę, jos gerti nereikia, jeigu iki kitos numatytos dozės liko mažiau kaip 6 valandos.

Praleidus kartu su dabrafenibu vartojamo trametinibo dozę, ją reikia išgerti tik tuo atveju, jeigu yra likę daugiau kaip 12 valandų iki kitos pagal gydymo planą numatytos trametinibo dozės.

Dozės keitimas

Kad atsižvelgiant į poreikį, dozę būtų galima veiksmingai keisti, tiekiamos dviejų stiprumų dabrafenibo kapsulės (50 mg ir 75 mg).

Gydant nepageidaujamas reakcijas, gali prirreikti pertraukti gydymą, sumažinti dozę arba nutraukti gydymą (žr. 1 ir 2 lenteles).

Dozės keitimas arba gydymo pertraukimas nerekomenduojami gydant odos plokščialąstelinio vėžio (oPLV) arba naujos pirminės melanomos nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.4 skyrių).

Sergant uveitu, dozės koreguoti nereikia tol, kol yra veiksminga vietinė terapija, kuri gali kontroliuoti akies uždegimą. Jei uveitas nereaguoja į vietinį akies gydymą, reikia neskirti dabrafenibo, kol nepraeis akies uždegimas, ir tada atnaujinti dabrafenibo vartojimą mažinant po vieną dozės dydį (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojamas dozės dydžio sumažinimas ir dozės keitimo rekomendacijos pateikti atitinkamai 1 ir 2 lentelėse.

1 lentelė Rekomenduojamas dozės dydžio sumažinimas

Dozės lygmuo	Dabrafenibo dozė Vartojamas monoterapijai arba derinyje su trametinibu	Trametinibo dozė* Tik jei vartojamas kartu su dabrafenibu
Pradinė dozė	150 mg du kartus per parą	2 mg vieną kartą per parą
1-asis dozės sumažinimas	100 mg du kartus per parą	1,5 mg vieną kartą per parą
2-asis dozės sumažinimas	75 mg du kartus per parą	1 mg vieną kartą per parą
3-asis dozės sumažinimas	50 mg du kartus per parą	1 mg vieną kartą per parą

Dabrafenibo dozės mažinti iki mažesnės kaip 50 mg du kartus per parą nerekomenduojama (vartojamo monoterapijai ar derinyje su trametinibu). Vartojant derinyje su dabrafenibu, trametinibo dozės mažinti iki mažesnės kaip 1 mg vieną kartą per parą nerekomenduojama.

*Dozavimo instrukcijos gydymui trametinibo monoterapija, žr. trametinibo PCS „Dozavimas ir vartojimo metodas“.

2 lentelė Dozės keitimo planas, atsižvelgiant į bet kokių nepageidaujamų reiškinių (NR) sunkumo laipsnį (išskyrus karščiavimą)

Sunkumo laipsnis (CTC-AE)*	Rekomenduojamas dabrafenibo dozės keitimas Vartojamas monoterapijai arba derinyje su trametinibu
1 ar 2 laipsnio (toleruojamas)	Tęsti gydymą ir stebėti pagal klinikines indikacijas.
2 laipsnio (netoleruojamas) arba 3 laipsnio	Pertraukti gydymą, kol toksinis poveikis sumažės nuo 0 iki 1 laipsnio ir, atnaujinant gydymą, dozę sumažinti vienu dydžiu.
4 laipsnio	Visam laikui nutraukti arba pertraukti gydymą, kol toksinis poveikis sumažės nuo 0 iki 1 laipsnio ir, atnaujinant gydymą, dozę sumažinti vienu dydžiu.

* Klinikinių nepageidaujamų reiškinių intensyvumas laipsniuojamas pagal ketvirtosios versijos nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijus (angl., *the Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTC-AE]*) v4.0

Veiksmingai suvaldžius pacientui pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, dozę vėl galima apgalvotai didinti tokiu pat būdu, kuris buvo naudotas dozę mažinant. Dabrafenibo negalima vartoti didesnės kaip 150 mg dozės du kartus per parą.

Karščiavimas

Jei paciento kūno temperatūra tampa $\geq 38^{\circ}\text{C}$, gydymą būtina nutraukti (kai dabrafenibo vartojama monoterapijai ir derinyje su trametinibu). Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima nutraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas apsvaistytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Reikia įvertinti, ar pacientui nėra infekcinės ligos požymių ir simptomų ir, jei reikia, gydyti laikantis vietinės praktikos (žr. 4.4 skyrių). Dabrafenibo arba dabrafenibo derinyje su trametinibu turi būti skiriama iš naujo, jei pacientui simptomai nepasikartojo bent 24 valandas arba 1) tokia pačia doze ar 2) sumažinus vienu dozės lygmeniu, jei karščiavimas buvo pasikartojantis ir (arba) lydymas kitų sunkių simptomų, įskaitant dehidraciją, hipotenziją ar inkstų nepakankamumą.

Jei su gydymu susijęs toksinis poveikis pasireiškia dabrafenibo vartojant derinyje su trametinibu, būtina vienu metu mažinti abiejų vaistinių preparatų dozę arba sustabdyti ar nutraukti gydymą jais. Toliau nurodytos išimtys, kai reikia keisti tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozę, pasireiškus uveitui, ne odos vėžiui su RAS mutacija (toks poveikis visų pirma būna susijęs su dabrafenibu), kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimui, tinklainės venų užakimui (TVU), tinklainės pigmento epitelio atšokai (TPEA) ir intersticinei plaučių ligai (IPL)/pneumonitui (toks poveikis visų pirma būna susijęs su trametinibu).

Dozės keitimo išimtys (kai mažinama tik vieno iš dviejų vaistinių preparatų dozė) atrinktomis nepageidaujamos reakcijoms

Uveitas

Jei pasireiškia uveitas, dozės nereikia keisti tol, kol akies uždegimą galima kontroliuoti taikant gydymą lokalaus poveikio vaistiniais preparatais. Jei uveitas į gydymą oftalmologiniais vietinio poveikio vaistiniais preparatais nereaguoja, dabrafenibo vartojimas turi būti sustabdytas iki išnyks akies uždegimas ir tada atnaujintas sumažinus dozę vienu dozės lygmeniu. Jei kartu su dabrafenibu vartojama trametinibo, jo dozės keisti nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Ne odos vėžys su RAS mutacija

Prieš tęsiant pacientų, kuriems pasireiškia ne odos vėžys su RAS mutacija, gydymą, būtina įvertinti riziką ir naudą. Jei derinyje su dabrafenibu vartojama trametinibo, jo dozės keisti nereikia.

Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF) sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Jei kartu su dabrafenibu vartojama trametinibo ir yra absoliutus KSIF sumažėjimas > 10 %, palyginti su pradiniu, ir išstūmimo frakcija yra mažesnė už įstaigos mažiausiąją normos ribą (MNR), instrukcijų, kaip keisti trimetinibo dozę, prašome žiūrėti trametinibo PCS (žr. 4.2 skyrių). Dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama derinyje su trametinibu.

Tinklainės venų užakimas (TVU) ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoka (TPEA)

Jeigu pacientai kurio nors gydymo trametinibu laikotarpiu praneša apie naujus regėjimo sutrikimus, pavyzdžiui, apie pasireiškusius centrinio matymo sumažėjimą, neaiškų matymą arba apakimą vartojant dabrafenibo ir trametinibo derinio, instrukcijų, kaip keisti trimetinibo dozę, prašome žiūrėti trametinibo PCS (žr. 4.2 skyrių). Patvirtintų TVU ir TPEA atvejų metu dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama derinyje su trametinibu.

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Pacientams, gydomiems dabrafenibo ir trametinibo deriniu, įtariant IPL arba pneumonitą, įskaitant pacientus, kuriems atsirado naujų arba progresuojančių plaučių sutrikimo simptomų ir tyrimų duomenų, įskaitant kosulį, dusulį, hipoksiją, skystį pleuros ertmėje arba infiltratus, laukiančius klinikinio ištyrimo, instrukcijų, kaip keisti trametinibo dozę, prašome peržiūrėti trametinibo PCS (žr. 4.2 skyrių). Pasireiškus IPL ar pneumonitui, dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jo vartojama derinyje su trametinibu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Klinikinių duomenų apie asmenis, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra ir galimo poreikio keisti dozę nustatyti negalima (žr. 5.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, dabrafenibo (monoterapijai ar derinyje su trametinibu) turi būti vartojama atsargiai.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia. Klinikinių duomenų apie asmenis, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, ir galimo poreikio keisti dozę nustatyti negalima (žr. 5.2 skyrių). Metabolizmas kepenyse ir ekskrecija su tulžimi yra pagrindiniai dabrafenibo bei jo metabolitų eliminacijos būdai ir jų ekspozicija pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme gali padidėti. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, dabrafenibo (monoterapijai ar derinyje su trametinibu) turi būti vartojama atsargiai.

Ypatingos populiacijos

Ne baltaodžiai pacientai

Duomenų apie dabrafenibo veiksmingumą ir saugumą ne baltaodžiams pacientams yra sukaupta nedaug. Populiacinės farmakokinetikos analizė reikšmingų dabrafenibo farmakokinetikos skirtumų tarp azijiečių ir baltaodžių pacientų neparodė. Dabrafenibo dozės mažinti pacientams azijiečiams nereikia.

Senyvi žmonės

Pacientams, kuriems yra > 65 metų, pradinės dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Dabrafenibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams (< 18 metų) dar neištirti. Klinikinių tyrimų duomenų nėra. Tyrimai su gyvūnų jaunikliais parodė dabrafenibo nepageidaujamą poveikį, kurio nepastebėta suaugusiems gyvūnams (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Tafinlar vartojamas per burną. Reikia nuryti visą kapsulę užgeriant vandeniu. Jų negalima kramtyti arba atidaryti, dėl dabrafenibo cheminio nestabilumo jų negalima maišyti su maistu arba skysčiais.

Dabrafenibo dozę rekomenduojama išgerti panašiu laiku kiekvieną dieną, paliekant tarp dozių apie 12 val. tarpą. Jei vartojamas dabrafenibo ir trametinibo derinio, trametinibo dozę būtina gerti kartą per parą kasdien tuo pačiu metu arba su rytine, arba su vakarine dabrafenibo doze.

Dabrafenibo reikia vartoti bent 1 valandą iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio.

Jeigu pacientas vemia po dabrafenibo išgėrimo, dozės dar kartą gerti negalima, bet reikia išgerti kitą dozę pagal gydymo planą numatytu laiku.

Informacijos apie trametinibo vartojimo metodą, kai derinyje vartojama dabrafenibo žiūrėti trametinibo PCS.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jei dabrafenibo vartojama derinyje su trametinibu, prieš gydymo pradžią reikia perskaityti trametinibo PCS. Papildomos informacijos apie su gydymu trametinibu susijusius perspėjimus ir atsargumo priemones pateikiama trametinibo PCS.

BRAF V600 tyrimas

Dabrafenibo veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems yra diagnozuota normalaus tipo BRAF melanoma arba normalaus tipo BRAF NSLPV, neištirti, todėl pacientams, kuriems yra diagnozuota normalaus tipo BRAF melanoma arba normalaus tipo BRAF NSLPV, dabrafenibo vartoti negalima (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Dabrafenibo ir trametinibo derinys pacientams, kurių melanoma progresavo, vartojant BRAF inhibitoriaus

Duomenų apie pacientų, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, gydymą dabrafenibo ir trametinibo deriniu yra nedaug. Duomenys rodo, kad šiems pacientams derinio veiksmingumas bus mažesnis (žr. 5.1 skyrių). Todėl prieš pradėdant anksčiau BRAF inhibitoriais gydytų pacientų gydymą deriniu, būtina apsvarstyti kitas gydymo galimybes. Vaistinių preparatų vartojimo seka gydant pacientus, kurių liga progresavo gydant BRAF inhibitoriumi, nenustatyta.

Naujai atsiradęs vėžys

Dabrafenibo vartojant monoterapijai ar kartu su trametinibu, gali atsirasti naujas vėžys (odos ir ne odos).

Odos piktybiniai navikai

Odos plokščialąstelinis vėžys (oPLV)

Buvo pranešta apie oPLV atvejus (įskaitant keratoakantomą) vien tik dabrafenibu gydytiems pacientams ir derinyje su trametinibu (žr. 4.8 skyrių). III fazės klinikinių tyrimų MEK115306 ir MEK116513 metu, pacientams, sergantiems nerezekutuotina ar metastazavusia melanoma, oPLV atsirado 10 % (22/211) pacientų, vartojusių dabrafenibo monoterapiją ir, atitinkamai, 18 % (63/349) pacientų, vartojusių vemurafenibo monoterapiją. Iš visų saugumo populiacijos pacientų, sergančių melanoma ir išplitusiu NSLPLV, oPLV atsirado 2 % (19/1 076) pacientų, vartojusių dabrafenibo derinyje su trametinibu. Laiko iki pirmojo oPLV atsiradimo mediana MEK115306 tyrime buvo 223 dienos (intervalas 56-510 dienų) tiriamojoje grupėje, kurioje buvo vartotas vaistinių preparatų derinys, ir 60 dienų (intervalas 9-653 dienų) tiriamojoje grupėje, kurioje buvo taikyta monoterapija dabrafenibu. III fazės tyrimo BR115532 (COMBI-AD) metu skiriant adjuvantinį melanomos gydymą, oPLV atsirado 1 % (6/435) pacientų, vartojusių dabrafenibo derinyje su trametinibu, lyginant su 1 % (5/432) dažniu pacientams, kuriems buvo skirta placebo. Laiko iki pirmojo oPLV atsiradimo mediana buvo maždaug 18 savaičių tiriamojoje grupėje, kurioje tiriamųjų vaistinių preparatų derinys buvo skirtas adjuvantiniam gydymui, ir 33 savaitės placebo grupėje.

Rekomenduojama atlikti odos tyrimus prieš pradėdant gydymą dabrafenibu ir kas mėnesį gydymo metu bei tirti dar iki šešių mėnesių po oPLV gydymo. Stebėjimą reikia tęsti dar 6 mėnesius po dabrafenibo vartojimo nutraukimo arba kol pradėdama kitoks priešnavikinis gydymas.

oPLV atveju dermatologinį pažeidimą reikia pašalinti ekscizijos būdu, o gydymą dabrafenibu, ar kartu dabrafenibo ir trametinibo deriniu reikia tęsti, nekeičiant dozės. Pacientams reikia paaiškinti, kad atsiradus naujiems pažeidimams, nedelsdami kreiptųsi į gydytoją.

Nauja pirminė melanoma

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie naujas pirmines melanomas pacientams, gydytiems dabrafenibu. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo nerezekutuotina ar metastazavusia melanoma sergantys pacientai, metu šie atvejai buvo nustatyti per pirmuosius 5 gydymo mėnesius, kai pacientai buvo gydomi dabrafenibo monoterapija. Atsiradusią naują pirminę melanomą galima gydyti atliekant eksciziją, gydymo keisti nereikia. Reikia stebėti odos pažeidimus kaip aprašyta oPLV atveju.

Ne odos piktybiniai navikai

Tyrimai *in vitro* parodė paradoksinį mitogeno aktyvintosios proteinkinazės (MAP kinazės) signalizavimo aktyvinimą BRAF normalaus tipo ląstelėse su RAS mutacijomis paveikus BRAF inhibitoriais. Dėl to, tais atvejais, kai yra RAS mutacijų, dabrafenibo ekspozicija gali didinti ne odos piktybinių navikų riziką (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie su RAS susijusius piktybinius navikus, vartojant ir kitokį BRAF inhibitorių (lėtinės mielomonocitinė leukemija ir galvos bei kaklo ne odos PLV), o taip pat taikant monoterapiją dabrafenibu (kasos adenokarcinoma, tulžies latakų adenokarcinoma) ir dabrafenibą vartojant kartu su MEK inhibitoriumi trametinibu (gaubtinės ir tiesiosios žarnų vėžys, kasos vėžys).

Prieš pradėdant gydymą, pacientui reikia atlikti kaklo ir galvos tyrimus, ne mažiau kaip burnos gleivinės apžiūrą ir limfmazgių apčiuopą, o taip pat krūtinės ar pilvo kompiuterinės tomografijos (KT) skenavimą. Gydymo metu pacientus reikia tinkamai stebėti, atsižvelgiant į klinikinę būklę, t. y. kas 3 mėnesius atlikti galvos ir kaklo tyrimus bei kas 6 mėnesius krūtinės ar pilvo KT. Prieš gydymą ir baigus gydymą arba kai nusprendžiama, kad yra klinikinių indikacijų, reikia tirti per tiesiąją žarną ir atlikti dubens tyrimus. Kai yra klinikinių indikacijų, reikia atlikti visų kraujo ląstelių kiekio nustatymo ir biocheminių kraujo tyrimus.

Būtina įvertinti naudą ir riziką prieš skiriant dabrafenibo pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs vėžys susijęs su RAS mutacijomis ar šiuo metu sergama tokiu vėžiu. Dabrafenibo vartojant kartu su trametinibu, pastarojo dozės keisti nereikia.

Nutraukus dabrafenibo vartojimą, stebėjimą dėl antrinių ar pasikartojančių ne odos piktybinių navikų reikia tęsti dar iki 6 mėnesių arba kol pradedamas kitoks priešnavikinis gydymas. Nenormalius radinius reikia gydyti atsižvelgiant į klinikinę praktiką.

Kraujavimas

Pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinyje su trametinibu, buvo kraujavimo reiškinių, įskaitant didžiuosius kraujavimo reiškinius ir mirtiną kraujavimą (žr. 4.8 skyrių). Papildomos informacijos prašome ieškoti trametinibo PCS (žr. 4.4 skyrių).

Regėjimo sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie oftalmologines reakcijas, įskaitant uveitą, iridociklitą ir iritą, gauta pranešimų apie pacientus, kurie buvo gydomi dabrafenibo monoterapija ir dabrafenibo bei trametinibo deriniu. Reikia įprastu būdu stebėti, ar gydymo metu pacientams neatsiranda regėjimo sutrikimų požymių ir simptomų (pvz., regėjimo pokyčių, šviesos baimė ir akies skausmas).

Dozės koreguoti nereikia tol, kol yra veiksminga vietinė terapija, kuri gali kontroliuoti akies uždegimą. Jei uveitas nereaguoja į vietinį akies gydymą, reikia neskirti dabrafenibo, kol nepraeis akies uždegimas, ir tada atnaujinti dabrafenibo vartojimą mažinant po vieną dozės dydį. Jei diagnozuojamas uveitas, derinyje su dabrafenibu vartojamo trametinibo dozės keisti nereikia.

TPEA ir TVU gali pasireikšti dabrafenibo vartojant derinyje su trametinibu. Žr. trametinibo PCS (žr. 4.4 skyrių). Jei diagnozuojama TVU ar TPEA, dabrafenibo dozės keisti nereikia, kai jo vartojama derinyje su trametinibu.

Karščiavimas

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie karščiavimą, vartojant dabrafenibo monoterapijai ar derinyje su trametinibu (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų duomenimis, vartojant dabrafenibo monoterapijai, 1 % pacientų buvo nustatyti sunkūs ne infekcinės ligos sukelti su karščiavimu susiję reiškiniai, pavyzdžiui, karščiavimas, lydymas sunkaus sąstingio, dehidracijos, hipotenzijos ir (arba) ūminio prerereninės kilmės inkstų funkcijos nepakankamumo tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija prieš tyrimą buvo normali (žr. 4.8 skyrių). Tokie sunkūs ne infekcinės ligos sukelti su karščiavimu susiję reiškiniai paprastai prasidėjo per pirmąjį gydymo mėnesį taikant dabrafenibo monoterapiją. Pacientai, kuriems pasireiškė sunkūs ne infekcinės ligos sukelti su karščiavimu susiję reiškiniai, gerai reagavo į dozės nutraukimą ir (arba) dozės sumažinimą bei palaikomąją pagalbą.

Karščiavimo dažnis ir sunkumas padidėjo kombinuotojo gydymo metu. Klinikinio tyrimo MEK115306 metu, nerezekuotina ar metastazavusia melanoma sergantiems pacientams, tiriamųjų grupėje kurioje buvo vartotas vaistinio preparatų derinys, apie karščiavimą pranešė 57 % (119/209) pacientų, iš kurių 7 % karščiavimas buvo trečiojo laipsnio, lyginant su dabrafenibo monoterapijos grupe, kurioje 33 % (69/211) pacientų, kuriems pasireiškė karščiavimas, 2 % jis buvo trečiojo laipsnio. II fazės klinikinio tyrimo BRF113928 metu pacientams, sergantiems išplitusiu NSLPV, karščiavimo dažnis ir sunkumas nežymiai padidėjo, kai dabrafenibo buvo vartojama derinyje su trametinibu (48 %, 3 % trečiojo laipsnio), lyginant su dabrafenibo monoterapijos grupe (39 %, 2 % trečiojo laipsnio). III fazės klinikinio tyrimo BRF115532 metu skiriant adjuvantinį melanomos gydymą, karščiavimo dažnio ir sunkumo reikšmės buvo didesnės, kai dabrafenibo buvo vartojama derinyje su trametinibu (67 %; 6 % 3/4-ojo laipsnių), lyginant su nustatytomis placebo grupėje (15 %; < 1 % trečiojo laipsnio).

Pacientams, sergantiems nerezekuotina ar metastazavusia melanoma, kurie vartojo dabrafenibo derinyje su trametinibu ir pasireiškė karščiavimas, maždaug pusė iš karščiavimo atvejų nutiko per pirmąjį gydymo mėnesį ir maždaug trečdaliui pacientų pasireiškė 3 ar daugiau atvejų.

Jeigu paciento kūno temperatūra yra $\geq 38^{\circ}\text{C}$, gydymą (dabrafenibo monoterapija ir derinyje su trametinibu) reikia prtraukti (žr. 5.1 skyrių). Ligos recidyvo atveju, gydymą taip pat galima prtraukti, pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams. Reikia pradėti gydymą antipiretikais, pavyzdžiui, ibuprofenu arba acetaminofenu (paracetamoliu). Geriamųjų kortikosteroidų vartojimas apsvarstytinas tais atvejais, kai antipiretikai yra neveiksmingi. Reikia įvertinti, ar pacientui nėra infekcinės ligos požymių ir simptomų. Nustojus karščiuoti, gydymą galima atnaujinti. Jeigu karščiavimas yra susijęs su kitais sunkiais požymiais ar simptomais, nustojus karščiuoti, jeigu tinka pagal klinikinę paciento būklę, gydymą reikia atnaujinti, skiriant vartoti mažesnę dozę (žr. 4.2 skyrių).

KSIF sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Buvo pranešta, kad dabrafenibas, vartojamas derinyje su trametinibu, mažina KSIF (žr. 4.8 skyrių). Papildomos informacijos ieškokite trametinibo PCS (žr. 4.4 skyrių). Dabrafenibo dozės keisti nereikia, jei jis vartojamas derinyje su trametinibu.

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Inkstų funkcijos nepakankamumas buvo nustatytas $< 1\%$ dabrafenibu gydytų pacientų ir $\leq 1\%$ pacientų, gydytų dabrafenibo ir trametinibo deriniu. Stebėti atvejai dažniausiai buvo susiję su karščiavimu ir dehidracija ir gerai reagavo į dozės nutraukimą ir bendrąsias palaikomąsias priemones. Buvo pranešta apie granulomatozinę nefritą (žr. 4.8 skyrių). Gydomo metu pacientams reikia įprastai stebėti serumo kreatinino koncentraciją. Dabrafenibo tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas (apibūdinamas kreatinino koncentracija, $> 1,5 \times \text{VNR}$), neatlikta, todėl šios grupės pacientus gydyti reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų reiškiniai

Klinikinių dabrafenibo, vartojamo derinyje su trametinimu, tyrimų metu buvo pranešta apie kepenų nepageidaujamus reiškinius (žr. 4.8 skyrių). Rekomenduojama, kad pradėjus gydymą dabrafenibu derinyje su trametinibu, pirmuosius 6 mėnesius trametinibu gydomų pacientų kepenų funkcija būtų tiriama kas keturias savaites. Vėliau kepenų būklę galima tirti, atsižvelgiant į klinikinius nurodymus. Papildomos informacijos ieškokite trametinibo PCS.

Hipertenzija

Buvo pranešta apie su dabrafenibo vartojimu derinyje su trametinibu susijusį kraujospūdžio padidėjimą pacientams, kuriems prieš pradėdant gydymą buvo hipertenzija arba jos nebuvo (žr. 4.8 skyrių). Papildomos informacijos ieškokite trametinibo PCS.

Intersticinė plaučių liga (IPL) ar pneumonitas

Gauta pranešimų apie pneumonito ar IPL atvejus klinikinių tyrimų metu, vartojant dabrafenibo derinyje su trametinibu. Papildomos informacijos žiūrėti trametinibo PCS, 4.4 skyriuje. Jei dabrafenibo vartojama derinyje su trametinibu, gydymą dabrafenibu galima tęsti vartojant tokią pačią dozę.

Išbėrimas

Išbėrimas buvo stebėtas maždaug 24 % pacientų klinikinių tyrimų metu, vartojant dabrafenibo ir trametinibo derinio (žr. 4.8 skyrių). Dauguma šių atvejų buvo 1-ojo arba 2-ojo laipsnio ir dėl jų neprireikė jokių dozės vartojimo prtraukų arba dozės sumažinimo. Papildomos informacijos žiūrėti trametinibo PCS, 4.4 skyriuje.

Rabdomiolizė

Buvo pranešta apie rabdomiolizės atvejus pacientams, vartojusiems dabrafenibo derinyje su trametinibu (žr. 4.8 skyrių). Papildomos informacijos žiūrėti trametinibo PCS, 4.4 skyriuje.

Pankreatitas

Buvo pranešta apie pankreatitą < 1 % dabrafenibo monoterapija ir derinyje su trametinibu gydytų pacientų nerezekuotinos ar metastazavusios melanomos klinikinių tyrimų metu ir apie 4 % dabrafenibo derinyje su trametinibu gydytų pacientų NSLPV klinikinių tyrimų metu. Vienas atvejis pasireiškė per pirmąją dabrafenibo dozavimo parą metastazavusia melanoma sergančiam pacientui, ir pasikartojė atnaujinus gydymą mažesne doze. Adjuvantinio melanomos gydymo klinikinio tyrimo metu pankreatito atvejų nustatyta < 1 % (1/435) pacientų, kurie vartojo dabrafenibo derinyje su trametinibu, o šių atvejų nebuvo nustatyta nė vienam pacientui placebo grupėje. Pasireiškus neaiškios kilmės pilvo skausmui, pacientą reikia nedelsiant ištirti, įskaitant amilazės ir lipazės aktyvumo matavimus. Atnaujinus gydymą dabrafenibu po pankreatito epizodo, pacientus reikia atidžiai stebėti.

Giliųjų venų trombozė/plaučių embolija

Trametinibo derinyje su dabrafenibu vartojantiems pacientams gali pasireikšti plaučių embolija ar giliųjų venų trombozė. Jei pacientui atsiranda plaučių embolijos ar giliųjų venų trombozės simptomų, pvz., dusulys, krūtinės skausmas arba rankų ar kojų patinimas, būtina nedelsiant kreiptis į medikus. Jei pasireiškia gyvybei pavojinga plaučių embolija, gydymą trametinibu ir dabrafenibu būtina nutraukti visam laikui.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų apie pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinyje su trametinibu, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant Stivenso–Džonsono sindromą, ir vaistinių preparatų reakciją su eozinofilija bei sisteminiais simptomais (DRESS), kurie gali būti pavojingi gyvybei ar mirtini. Prieš pradėdant gydymą, pacientus reikia informuoti apie požymius ir simptomus bei atidžiai stebėti odos reakcijas. Jei atsiranda požymių ir simptomų, galinčių rodyti SNOR, dabrafenibo ir trametinibo vartojimą reikia nutraukti.

Virškinimo trakto sutrikimai

Gauta pranešimų apie kolito ir virškinimo trakto prakiurimo atvejus, įskaitant ir mirtinus, pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinyje su trametinibu (žr. 4.8 skyrių). Papildomos informacijos prašome ieškoti trametinibo PCS (žr. 4.4 skyrių).

Sarkoidozė

Pranešta apie pacientams, kurie vartojo dabrafenibo ir trametinibo derinį, nustatytus sarkoidozės atvejus; pacientams daugiausia pažeista oda, plaučiai, akys ir limfmazgiai. Dauguma atvejų gydymas dabrafenibu ir trametinibu nebuvo nutrauktas. Diagnozavus sarkoidozę, reikia įvertinti poreikį taikyti atitinkamą gydymą. Svarbu, kad sarkoidozė nebūtų klaidingai laikoma ligos paūmėjimu.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė

Vaistinių preparatą pateikus į rinką, tarp dabrafenibo ir trametinibo deriniu gydomų pacientų nustatyta hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH) atvejų. Dabrafenibą skiriant kartu su trametinibu, reikia imtis atsargumo priemonių. Patvirtinus HLH, reikia nutraukti dabrafenibo ir trametinibo vartojimą ir pradėti gydymą nuo HLH.

Kitų vaistinių preparatų poveikis dabrafenibui

Dabrafenibas yra CYP2C8 ir CYP3A4 substratas. Reikia vengti vartoti stipraus poveikio šiuos fermentus sužadinančius vaistinius preparatus, nes tokie vaistiniai preparatai gali mažinti dabrafenibo veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių).

Dabrafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Dabrafenibas sužadina metabolizmo fermentus, dėl to gali sumažėti daugelio dažnai vartojamų vaistinių preparatų veiksmingumas (pavyzdžius žr. 4.5 skyriuje). Todėl pradėdant gydymą dabrafenibu, būtina vartojamų vaistinių preparatų peržiūra (VVP). Paprastai reikia vengti vartoti dabrafenibą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra jautrūs tam tikrų metabolizmą veikiančių fermentų arba nešiklių substratai (žr. 4.5 skyrių), jeigu neįmanoma stebėti veiksmingumo ir prireikus keisti dozę.

Dabrafenibą vartojant kartu su varfarinu, sumažėja varfarino ekspozicija. Dabrafenibą vartojant kartu su varfarinu ir nutraukus dabrafenibo vartojimą, rekomenduojama būti atsargiems ir papildomai stebėti tarptautinį normalizuotąjį santykį (angl., *the International Normalised Ratio [INR]*) (žr. 4.5 skyrių).

Dabrafenibą vartojant kartu su digoksinu, gali sumažėti digoksino ekspozicija. Dabrafenibą vartojant kartu su digoksinu (nešiklio substratas) ir nutraukus dabrafenibo vartojimą, rekomenduojama būti atsargiems ir papildomai stebėti digoksino poveikį (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis dabrafenibui

Dabrafenibas yra metabolizmą veikiančių fermentų CYP2C8 ir CYP3A4 substratas, o veiklieji metabolitai hidroksidabrafenibas ir desmetildabrafenibas yra CYP3A4 substratai. Todėl vaistiniai preparatai, kurie stipriai slopina arba sužadina CYP2C8 arba CYP3A4, atitinkamai gali didinti arba mažinti dabrafenibo koncentracijas. Kai galima, kartu su dabrafenibu reikia apgalvotai skirti vartoti kitus vaistinius preparatus. Dabrafenibą skirti vartoti kartu su stipriai veikiančiais inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, gemfibroziliu, nefazodonu, klaritromicinu, ritonaviru, sakvinaviru, telitromicinu, itrakonazolu, vorikonazolu, pozakonazolu, atazanaviru) reikia atsargiai. Reikia vengti skirti dabrafenibą vartoti kartu su stipriai CYP2C8 arba CYP3A4 sužadinančiais vaistiniais preparatais (pvz., rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatais).

400 mg ketokonazolo (CYP3A4 inhibitorius) dozės vieną kartą per parą vartojimas kartu su 75 mg dabrafenibo doze du kartus per parą lėmė dabrafenibo AUC padidėjimą 71 % ir dabrafenibo C_{max} padidėjimą 33 %, palyginti su vieno dabrafenibo 75 mg dozės vartojimu du kartus per parą. Vartojimas kartu didino hidroksidabrafenibo ir desmetilinto dabrafenibo AUC (atitinkamai 82 % ir 68 % padidėjimas). Buvo pastebėtas karboksidadrafenibo AUC sumažėjimas 16 %.

600 mg gemfibrozilio (CYP2C8 inhibitorius) dozės du kartus per parą vartojimas kartu su 75 mg dabrafenibo doze du kartus per parą lėmė dabrafenibo AUC padidėjimą 47 %, bet dabrafenibo C_{max} nepakito, palyginti su vieno dabrafenibo 75 mg dozės vartojimu du kartus per parą. Gemfibrozilis kliniškai reikšmingai neveikė dabrafenibo metabolitų sisteminės ekspozicijos (≤ 13 %).

600 mg rifampino (CYP3A4/CYP2C8 induktoriai) dozės vieną kartą per parą vartojimas kartu su 150 mg dabrafenibo doze du kartus per parą lėmė dabrafenibo kartotinių dozių C_{max} (27 %) ir AUC (34 %) sumažėjimą. Svarbių AUC pakitimų, vartojant hidroksidabrafenibą, nepastebėta. Karboksidadrafenibo vartojimas lėmė AUC padidėjimą 73 %, o desmetildabrafenibo vartojimas - AUC sumažėjimą 30 %.

Kartotinių 150 mg dabrafenibo dozių du kartus per parą ir pH didinančio vaistinio preparato rabefazolo 40 mg vieną kartą per parą vartojimas lėmė AUC padidėjimą 3 % ir 12 % dabrafenibo C_{max} sumažėjimą. Šie dabrafenibo AUC ir C_{max} pokyčiai nėra kliniškai reikšmingi. Vaistiniai preparatai, kurie keičia virškinamojo trakto (VT) pH (pvz., protonų siurblio inhibitoriai, H_2 receptorių antagonistai, antacidai), neturėtų mažinti dabrafenibo biologinio prieinamumo.

Dabrafenibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Dabrafenibas sužadina fermentus ir didina vaistinių preparatų metabolizmą veikiančių fermentų, įskaitant CYP3A4, CYP2C ir CYP2B6, sintezę bei gali didinti nešiklių sintezę. Dėl to mažėja vaistinių preparatų, kurių metabolizmą veikia šie fermentai, koncentracijos plazmoje ir tai gali paveikti kai kuriuos pernešamus vaistinius preparatus. Sumažėjus koncentracijoms plazmoje, gali išnykti arba sumažėti šių vaistinių preparatų klinikinis poveikis. Be to, kyla šių vaistinių preparatų veikliųjų metabolitų formavimosi padidėjimo rizika. Fermentai, kurie gali būti sužadinami, yra CYP3A kepenyse ir žarnose, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir UGT (gliukuronidus konjuguojantys fermentai). Be to, gali būti sužadinamas pernašos baltymas P-gp bei kiti nešikliai, pavyzdžiui: MRP-2. Remiantis klinikinio tyrimo duomenimis, vartojant rozuvastatino, *OATP1B1/1B3* ir BCRP sužadinimas nėra tikėtinas.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dabrafenibas sukėlė nuo dozės priklausomą CYP2B6 ir CYP3A4 suaktyvėjimą. Klinikinio vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, kartu su kartotinėmis dabrafenibo dozėmis išgerto midazolamo (CYP3A4 substratas) C_{max} ir AUC sumažėjo atitinkamai 47 % ir 65 %.

150 mg dabrafenibo du kartus per parą vartojimas kartu su varfarinu lėmė S ir R varfarino AUC sumažėjimą atitinkamai 37 % ir 33 %, lyginant su vieno varfarino dozės vartojimu. S ir R varfarino C_{max} padidėjo 18 % ir 19 %.

Tikėtina sąveika su daugeliu vaistinių preparatų, eliminuojamų metabolizmo arba aktyvios pernašos būdais. Jeigu pacientui yra labai svarbus jų gydomasis poveikis, o dozės keitimas stebint veiksmingumą arba koncentracijas plazmoje yra sudėtingas, tokių vaistinių preparatų vartojimo reikia vengti arba juos vartoti atsargiai. Tikėtina, kad pacientams, kartu gydomiems fermentus sužadinančiais vaistiniais preparatais, yra didesnė kepenų pažeidimo rizika pavartojus paracetamolio.

Tikėtina, kad gali būti paveikti daugelis vaistinių preparatų, nors sąveikos laipsnis gali skirtis. Vaistinių preparatų, kurie gali būti paveikti, grupės yra (bet ne vien tik):

- Analgetikai (pvz., fentanilis, metadonas).
- Antibiotikai (pvz., klaritromicinas, doksicilinas).
- Priešvėžiniai vaistiniai preparatai (pvz., kabazitakselis).
- Antikoagulantai (pvz., acenokumarolis, varfarinas, žr. 4.4 skyrių).
- Antiepilepsiniai vaistiniai preparatai (pvz., karbamazepinas, fenitoinas, primidonas, valproinė rūgštis).
- Antipsichoziniai vaistiniai preparatai (pvz., haloperidolis).
- Kalcio kanalų blokatoriai (pvz., diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas, verapamilis).
- Širdies glikozidai (pvz., digoksinas [žr. 4.4 skyrių]).
- Kortikosteroidai (pvz., deksametazonas, metilprednizolonas).
- Antivirusiniai vaistiniai preparatai nuo ŽIV (pvz., amprenaviras, atazanaviras, darunaviras, delavirdinas, efavirenzas, fosamprenaviras, indinaviras, lopinaviras, nelfinaviras, sakvinaviras, tipranaviras).
- Hormoniniai kontraceptikai (žr. 4.6 skyrių).
- Migdomieji vaistiniai preparatai (pvz., diazepamai, midazolamas, zolpidemas).
- Imunodepresantai (pvz., ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas).
- Statinai, kurių metabolizmą veikia CYP3A4 (pvz., atorvastatinas, simvastatinas).

Tikėtina, kad sužadinimas pasireikš po 3 parų kartotinių dozių vartojimo kartu su dabrafenibu. Nutraukus dabrafenibo vartojimą, sužadinimas laipsniškai silpnėja. Jautrių CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19, UDP gliukuronoziltransferazės (UGT) bei nešiklių substratų koncentracijos (pvz., P-gp arba MRP-2) gali padidėti ir reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia toksinis poveikis, bei gali prireikti keisti šių vaistinių preparatų dozes.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dabrafenibas yra nuo mechanizmo priklausomas CYP3A4 inhibitorius. Todėl per pirmąsias gydymo dienas gali būti stebimas trumpalaikis CYP3A4 slopinimas.

Dabrafenibo poveikis medžiagų pernašos sistemoms

Dabrafenibas yra žmogaus organinių anijonų pernašos polipeptido (angl., *the human organic anion transporting polypeptide [OATP]*) 1B1 (*OATP1B1*), *OATP1B3* ir *BCRP*. 16 pacientų, po vienkartinės rozuvastatino dozės pavartojimo (*OATP1B1*, *OATP1B3* ir *BCRP* substratai) kartu su 150 mg kartotinėmis dabrafenibo dozėmis du kartus per parą, rozuvastatino C_{max} pokytis padidėjo 2,6 karto, tuo tarpu AUC reikšmė pakito minimaliai (padidėjo 7 %). Mažai tikėtina, kad padidėjęs rozuvastatino C_{max} pokytis turės kinikinės reikšmės.

Vartojimas derinyje su trametinibu

Kartu vartojant kartotines trametinibo 2 mg vieną kartą per parą ir dabrafenibo 150 mg du kartus per parą dozes, klinikiniu požiūriu reikšmingų trametinibo ar dabrafenibo C_{max} ir AUC pokyčių (dabrafenibo C_{max} ir AUC buvo atitinkamai 16 ir 23 % didesnės), nepasireiškė. Šiek tiek sumažėjo trametinibo biologinis prieinamumas, atitinkantis AUC 12 % sumažėjimą, kuris buvo apskaičiuotas, kai buvo vartojama trametinibo derinyje su dabrafenibo, kuris yra CYP3A4 induktorius, naudojant populiacijos farmakokinetikos analizę.

Jei dabrafenibo vartojama derinyje su trametinibu, duomenų apie sąveiką žr. dabrafenibo ir trametinibo PCS 4.4 ir 4.5 skyriuose.

Maisto įtaka dabrafenibui

Pacientai turi išgerti dabrafenibo arba derinyje su trametinibu likus ne mažiau kaip vienai valandai iki valgymo arba praėjus dviem valandoms po pavalgymo, nes maistas veikia dabrafenibo absorbciją (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 2 savaites po dabrafenibo vartojimo nutraukimo ir praėjus 16 savaitių po paskutinės trametinibo dozės, kai jis vartojamas derinyje kartu su dabrafenibu. Dabrafenibas gali mažinti geriamųjų arba bet kokių sisteminių hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl reikia skirti kitą veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie dabrafenibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai ir embriono bei vaisiaus vystymuisi, įskaitant teratogeninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Dabrafenibo vartoti moterims nėštumo metu negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda motinai persveria galimą riziką vaisiui. Jeigu pacientė pastoja vartodama dabrafenibą, pacientei reikia pasakyti apie galimą pavojų vaisiui. Žr. trametinibo PCS (žr. 4.6 skyrių), jei vartojama derinyje su trametinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar dabrafenibas išsiskiria į motinos pieną. Dauguma vaistinių preparatų išsiskiria į motinos pieną, todėl rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo dabrafenibu.

Vaisingumas

Duomenų apie dabrafenibo monoterapijos ar vartojimo derinyje su trametinibu poveikį žmogui nėra. Dabrafenibas gali sutrikdyti vyrų ir moterų vaisingumą, nes buvo pastebėtas nepageidaujamas poveikis gyvūnų patinų ir patelių reprodukcijos organams (žr. 5.3 skyrių). Pacientams vyrams, vartojantiems dabrafenibo ar derinyje su trametinibu, reikia pasakyti apie galimą spermatogenezės sutrikimo, kuris gali būti grįžtamas, riziką. Vaistinio preparato skiriant derinyje su trametinibu, prašytume žiūrėti trametinibo PCS (4.6 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dabrafenibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Sprendžiant, ar pacientas gali užsiimti veikla, kurią atliekant, būtina priimti sprendimus bei turėti motorinių ar pažinimo įgūdžių, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie nepageidaujamas reakcijas į dabrafenibą. Pacientus reikia perspėti apie galimą nuovargį ir akių sutrikimus, kurie gali turėti įtakos šiai veiklai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dabrafenibo monoterapijos saugumas bendroje saugumo populiacijoje yra pagrįstas penkių BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 ir BRF112680 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 578 pacientai, kuriems buvo diagnozuota nerezekuotina arba metastazinė melanoma su BRAF V600 mutacija, ir kurie buvo gydyti 150 mg dabrafenibo doze du kartus per parą. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias vartojant dabrafenibą buvo pranešta dažniausiai (dažnis $\geq 15\%$), buvo hiperkeratozė, galvos skausmas, karščiavimas, artralgija, nuovargis, pykinimas, papiloma, alopecija, išbėrimas ir vėmimas.

Dabrafenibo ir trametinibo derinio saugumas buvo įvertintas bendroje saugumo populiacijoje, kurią sudaro 1 076 pacientai, sergantys nerezekuotina arba metastazine melanoma su BRAF V600 mutacija, III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija po visiškos rezekcijos (adjuvantinis gydymas) ir išplitusiu NSLPV. Visiems šios populiacijos pacientams buvo taikytas gydymas 150 mg dabrafenibo doze du kartus per parą ir 2 mg trametinibo doze vieną kartą per parą. Iš jų 559 pacientams, sergantiems melanoma su BRAF V600 mutacija, buvo taikytas gydymas dabrafenibo ir trametinibo deriniu dviejų atsitiktinių imčių III fazės klinikinių tyrimų MEK115306 (COMBI-d) ir MEK116513 (COMBI-v) metu, 435 pacientams, sergantiems III stadijos melanoma su BRAF V600 mutacija, po visiškos rezekcijos buvo skirtas adjuvantinis gydymas šių vaistinių preparatų deriniu atsitiktinių imčių III fazės BRF115532 (COMBI-AD) tyrimo metu, o 82 pacientai, kurie sirgo NSLPV su BRAF V600 mutacija, buvo gydyti dabrafenibo ir trametinibo deriniu multicentrinio kohortinio, ne atsitiktinių imčių II fazės BRF113928 tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (dažnis $\geq 20\%$), pasireiškusios vartojant dabrafenibo derinyje su trametinibu, buvo: karščiavimas, nuovargis, pykinimas, šaltkrėtis, galvos skausmas, viduriavimas, vėmimas, artralgija ir išbėrimas.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų ir stebėjimo po pateikimo į rinką metu nustatytos su dabrafenibu siejamos nepageidaujamos reakcijos: taikant gydymą vien dabrafenibu (3 lentelė) ir taikant gydymą dabrafenibo deriniu su trametinibu (4 lentelė). Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Sutrikimų dažnis nurodytas naudojant tokius dažnio apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$); labai retas $< 1/10000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos pacientams, kuriems taikytas gydymas vien dabrafenibu

Organų sistemų klasės	Dažnis (visų sunkumo laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Labai dažnas	Papiloma
	Dažnas	Odos plokščialąstelinis vėžys
		Seborėjinė keratozė
		Odos fibroepitelinis polipai (<i>acrochordon</i>)
Nedažnas	Bazalinių ląstelių vėžys	
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Nauja pirminė melanoma
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs jautrumas
	Dažnas	Apetito sumažėjimas
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Hipofosfatemija
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Hiperglikemija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Nedažnas	Uveitas
	Labai dažnas	Kosulys
		Pykinimas
		Vėmimas
Dažnas	Viduriavimas	
Nedažnas	Vidurių užkietėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Pankreatitas
		Hiperkeratozė
		Alopecija
		Išbėrimas
	Dažnas	Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas
		Odos sausmė
		Niežulys
		Spindulinė (aktininė) keratozė
Odos pažeidimas		
Nedažnas	Paraudimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Jautrumas šviesai
		Poodinio ląstelyno uždegimas
		Artralgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Mialgija
		Galūnės skausmas
		Inkstų funkcijos nepakankamumas, ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nefritas
		Karščiavimas
		Nuovargis
		Drebulys
	Dažnas	Astenija
		I gripą panašus susirgimas

4 lentelė Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos taikant gydymą dabrafenibo ir trametinibo deriniu

Organų sistemų klasės	Dažnis (visų laipsnių)	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažnas	Nazofaringitas
	Dažnas	Šlapimo takų infekcija
		Celiulitas
		Folikulitas
		Paronichija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Dažnas	Pūlinėlinis išbėrimas
		Odos plokščialąstelinė karcinoma ^a
		Papiloma ^b
	Nedažnas	Seborėjinė keratozė
		Nauja pirminė melanoma ^c
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Odos fibroepiteliniai polipai
		Neutropenija
		Anemija
		Trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Leukopenija
		Padidėjęs jautrumas ^d
	Retas	Sarkoidozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hemofagocitinė limfohistiocitozė
		Sumažėjęs apetitas
	Dažnas	Dehidracija
		Hiponatremija
		Hipofosfatemija
		Hiperglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
		Svaigulys
Akių sutrikimai	Dažnas	Neaiškus matymas
		Regėjimo sutrikimas
		Uveitas
	Nedažnas	Chorioretinopatija
		Tinklainės atšoka
Širdies sutrikimai	Dažnas	Periorbitalinė edema
	Nedažnas	Ištūmimo frakcijos sumažėjimas
	Dažnis nežinomas	Bradikardija
Kraujagyslių sutrikimai	Labai dažnas	Miokarditas
		Hipertenzija
	Dažnas	Kraujavimas ^e
		Hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai dažnas	Limfedema
	Dažnas	Kosulys
	Nedažnas	Dusulys
		Pneumonitas

Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pilvo skausmas ^f
		Vidurių užkietėjimas
		Viduriavimas
		Pykinimas
		Vėmimas
	Dažnas	Burnos džiūvimas
		Stomatitas
	Nedažnas	Pankreatitas
Kolitas		
Retas	Virškinimo trakto prakiurimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Odos sausmė
		Niežėjimas
		Išbėrimas
		Eritema ^g
	Dažnas	Į aknę panašus dermatitas
		Aktininė keratozė
		Naktinis prakaitavimas
		Hiperkeratozė
		Alopecija
		Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas
		Odos pažeidimas
		Hiperhidrozė
		Panikulitas
		Odos įtrūkimai
	Jautrumas šviesai	
	Dažnis nežinomas	Stivenso–Džonsono sindromas
		Vaistinių preparatų reakcija su eozinofilija bei sisteminiais simptomais
		Generalizuotas eksfoliacinis dermatitas
	Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas
Mialgija		
Galūnių skausmas		
Raumenų spazmai ^h		
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Inkstų nepakankamumas
		Nefritas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
		Drebulys
		Astenija
		Periferinė edema
		Karščiavimas
		Į gripą panaši liga
	Dažnas	Gleivinės uždegimas
		Veido edema

Tyrimai	Labai dažnas	Alaninaminotransferazės padidėjimas
		Aspartataminotransferazės padidėjimas
	Dažnas	Šarminės fosfatazės padidėjimas kraujyje
		Gama gliutamiltransferazės padidėjimas
		Kreatinfosfokinazės padidėjimas kraujyje

^a Odos plokščialąstelinė karcinoma (oPLK): PLK, odos PLK, PLK *in situ* (Bowen liga) ir keratoakantoma

^b Papiloma, odos papiloma

^c Piktybinė melanoma, metastazavusi piktybinė melanoma ir III stadijos paviršinė plintanti melanoma

^d Įskaitant padidėjusį jautrumą vaistiniam preparatui

^e Kraujavimas iš įvairių vietų, įskaitant intrakranijinį ir mirtiną kraujavimą

^f Viršutinės pilvo dalies skausmas ir apatinės pilvo dalies skausmas

^g Eritema, generalizuota eritema

^h Raumenų spazmai, skeleto raumenų sustingimas

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Odos plokščialąstelinis vėžys

Klinikinio tyrimo MEK115306 metu taikant gydymą vien dabrafenibu odos plokščialąstelinis vėžys (įskaitant klasifikuojamą kaip keratoakantoma arba mišraus potipio keratoakantoma) pasireiškė 10 % pacientų, ir, maždaug 70 % reiškinių pasireiškė per pirmąsias 12 gydymo savaitių, laikotarpio iki reiškinių atsiradimo mediana buvo 8 savaitės. Bendroje saugumo populiacijoje 2 % pacientų, kurie vartojo dabrafenibo derinyje su trametinibu, pasireiškė oPLV ir poveikiai atsirado vėliau, nei taikant gydymą vien dabrafenibu (pasireiškimo pradžios laiko mediana 18-31 savaitės). Visi pacientai, vartoję dabrafenibo ar jo derinyje su trametinibu, kuriems pasireiškė oPLV, ir toliau buvo gydyti vaistiniu preparatu nekeičiant dozės.

Nauja pirminė melanoma

Klinikinių dabrafenibo ir derinyje su trametinibu tyrimų, sergant melanoma, metu buvo pranešta apie naujas pirmines melanomas. Atvejai buvo gydyti pašalinant ekscizijos būdu ir gydymo pakeitimų neprireikė (žr. 4.4 skyrių). Apie naujas pirmines melanomas II fazės NSLPV klinikinio tyrimo (BRF113928) metu pranešimų negauta.

Ne odos piktybiniai navikai

MAP kinazės signalizavimo aktyvinimas BRAF normalaus tipo ląstelėse paveikus BRAF inhibitoriais gali padidinti ne odos piktybinių navikų, įskaitant susijusių su RAS mutacijomis, atsiradimo riziką (žr. 4.4 skyrių). Gauta pranešimų apie ne odos piktybinių navikų atvejus 1 % (6/586) pacientų, vartojusių dabrafenibo visoje saugumo populiacijoje, ir < 1 % (8/1 076) pacientų visoje saugumo populiacijoje, vartojusių dabrafenibo ir trametinibo derinį. Vartojant dabrafenibą derinyje su trametinibu, buvo pastebėti su RAS susijusių piktybinių navikų atvejai. Reikia tinkamai stebėti pacientų klinikinę būklę.

Kraujavimas

Pacientams, vartojantiems dabrafenibo derinyje su trametinibu, buvo kraujavimo reiškinių, įskaitant didžiuosius kraujavimo reiškinius ir mirtiną kraujavimą. Žr. trametinibo PCS.

KSIF sumažėjimas ar kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas

Buvo pranešta apie KSIF sumažėjimą 6 % (65/1 076) pacientų bendroje saugumo populiacijoje, gydytų dabrafenibo ir trametinibo deriniu. Dauguma atvejų simptomų nebuvo ir pokyčiai buvo grįžtami. Pacientai, kurių KSIF buvo mažesnis už mažiausią institucinę normalaus rodmenų ribą, į klinikinius dabrafenibo tyrimus nebuvo įtraukti. Dabrafenibo kartu su trametinibu reikia vartoti atsargiai pacientams, esant sveikatos būklei, kuri gali sutrikdyti kairiojo skilvelio funkciją. Žr. trametinibo PCS.

Karščiavimas

Klinikinių tyrimų metu, vartojant dabrafenibo derinyje su trametinibu, buvo pranešta apie karščiavimą; karščiavimo dažnis ir sunkumas padidėjo vartojant kombinuotą gydymą (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kurie vartojo dabrafenibo derinyje su trametinibu ir kuriems pasireiškė karščiavimas, maždaug pusei pirmasis karščiavimo atvejis pasireiškė per pirmąjį gydymo mėnesį ir apytiksliai vienam trečdaliui pacientų tai pasireiškė 3 ar daugiau kartų. 1 % pacientų buvo nustatyta sunkių ne infekcinės ligos sukeltų su karščiavimu susijusių reiškinių, pavyzdžiui, karščiavimas, lydimas sunkaus sąstingio, dehidracija, hipotenzija ir (arba) ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas arba prereninės kilmės inkstų funkcijos nepakankamumas tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija prieš tyrimą buvo normali. Paprastai tokie sunkūs ne infekcinės ligos sukelti su karščiavimu susiję reiškiniai prasidėdavo per pirmąjį gydymo mėnesį. Pacientams, kuriems buvo sunkių ne infekcinės ligos sukeltų su karščiavimu susijusių reiškinių, pasireiškė gera reakcija į dozės nutraukimą ir (arba) dozės sumažinimą bei palaikomąjį gydymą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie kepenų nepageidaujamus reiškinius, vartojant dabrafenibo derinyje su trametinibu. Žr. tramatenibo PCS.

Hipertenzija

Buvo pranešta apie kraujospūdžio padidėjimą, susijusį su dabrafenibo vartojimu derinyje su trametinibu pacientams, kuriems prieš pradedant gydymą buvo hipertenzija arba hipertenzijos nebuvo. Kraujospūdį reikia išmatuoti prieš pradedant gydymą ir matuoti gydymo metu, hipertenziją kontroliuojant tinkamais įprastais gydymo būdais.

Artralgija

Apie artralgiją dabrafenibo (25 %) ar dabrafenibo derinyje su trametinibu (25 %) vartojimo metu visoje saugumo populiacijoje buvo pranešta labai dažnai, nors dažniausiai ji buvo 1 ar 2 sunkumo laipsnio, 3 sunkumo laipsnio artralgija pasireiškė nedažnai (< 1 %), o apie 4 sunkumo laipsnio reiškinius nepranešta.

Hipofosfatemija

Apie hipofosfatemiją bendroje saugumo populiacijoje dabrafenibo vartojimo metu buvo pranešta dažnai (7 %) ir dabrafenibo vartojant derinyje su trametinibu 4 % pacientų. Reikia pažymėti, kad maždaug pusė šių atvejų, vartojant dabrafenibą (4 %) ir 1 % vartojant dabrafenibo derinyje su trametinibu buvo 3 sunkumo laipsnio.

Pankreatitas

Buvo pranešta apie pankreatitą, pasireiškusį taikant dabrafenibo monoterapiją ar vartojant derinyje su trametinibu. Neaiškios kilmės pilvo skausmo atveju pacientą reikia nedelsiant ištirti, įskaitant amilazės ir lipazės aktyvumo serume tyrimus. Atnaujinus gydymą dabrafenibu po pankreatito epizodo, pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos nepakankamumas

Inkstų funkcijos nepakankamumas dėl su karščiavimu susijusios prereninės azotemijos arba granulomatozinio nefrito pasireiškė nedažnai. Vis dėlto dabrafenibo tyrimų su pacientais, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos nepakankamumas (apibūdinamas kreatinino koncentracija > 1,5 x VNR), neatlikta. Šios grupės pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Specialiosios populiacijos

Senyvi pacientai

Iš visų bendrų saugumo populiacijos dabrafenibo monoterapijos tyrimuose dalyvavusių pacientų (n = 578), 22 % buvo 65 metų arba vyresni ir 6 % buvo 75 metų arba vyresni. Palyginti su jaunesniais tiriamaisiais (< 65), daugiau ≥ 65 metų tiriamųjų pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių teko sumažinti tiriamojo vaistinio preparato dozę (22 %, palyginti su 12 %) arba pertraukti vartojimą (39 %, palyginti su 27 %). Be to, vyresniems pacientams pasireiškė daugiau sunkių nepageidaujamų reakcijų, palyginti su jaunesniais pacientais (41 %, palyginti su 22 %). Veiksmingumo šiems tiriamiesiems ir jaunesniems tiriamiesiems skirtumų nepastebėta.

Dabrafenibo derinyje su trametinibu vartojusiųjų pacientų bendroje saugumo populiacijoje (n = 1 076) 265 pacientai (25 %) buvo ≥ 65 metų; 62 pacientai (6 %) buvo ≥ 75 metų. Pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujami reiškiniai (NR), dalis < 65 metų tiriamųjų ir tų, kuriems buvo ≥ 65 metų, visuose klinikiniuose tyrimuose buvo panaši. Pacientams, kuriems buvo ≥ 65 metų, buvo didesnė tikimybė patirti sunkius nepageidaujamus reiškinius ar NR, dėl kurio reikia visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti dozę arba pertraukti vaistinio preparato vartojimą, nei tiems, kuriems buvo < 65 metų.

Dabrafenibo skyrimas derinyje su trametinibu pacientams, kuriems yra metastazių galvos smegenyse

Dabrafenibo ir trametinibo derinio saugumas bei veiksmingumas buvo ištirti daugelio kohortų, atvirojo, II fazės tyrimo metu pacientams, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600 mutacija ir buvo metastazių galvos smegenyse. Šiems pacientams pastebėtas saugumo savybių pobūdis buvo panašus į apibendrintą vaistinių preparatų derinio saugumo pobūdį.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specialaus dabrafenibo perdozavimo gydymo nėra. Jeigu reikia, perdozavimo atveju pacientui reikia skirti palaikomąsias priemones ir pacientą tinkamai stebėti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, B-Raf serino treonino kinazės (BRAF) inhibitoriai, ATC kodas – L01EC02

Veikimo mechanizmas

Dabrafenibas RAF kinazės inhibitorius. BRAF onkogeninė mutacija aktyvina RAS/RAF/MEK/ERK signalizavimą. BRAF mutacijų labai dažnai buvo aptikta specifinių vėžių atveju, įskaitant maždaug 50 % melanomos atveju. Dažniausiai pastebėta BRAF mutacija yra V600E, kuri sudaro maždaug 90 % BRAF mutacijų, kurios buvo nustatytos melanomos atveju.

Biocheminių tyrimų metu gauti ikiklinikiniai duomenys parodė, kad dabrafenibas slopina BRAF kinazės aktyvindamas kodono 600 mutacijas (5 lentelė).

5 lentelė Dabrafenibo sukkelto kinazės slopinimo aktyvumas RAF kinazėms

Kinazė	Slopinamoji koncentracija 50 (nmol)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Įrodyta, kad dabrafenibas slopina tolesnius farmakodinaminius biologinius žymenis (fosforilintą ERK) ir slopina ląstelių augimą BRAF V600 mutantų melanomos ląstelių linijose, *in vitro* ir gyvūnų modeliuose.

Dabrafenibo vartojimas tiriamiesiems, kuriems diagnozuota melanoma ir aptikta BRAF V600 mutacija, sukėlė naviko fosforilintos ERK slopinimą, palyginti su pradiniu aktyvumu.

Derinys su trametinibu

Trametinibas yra grįžtamojo poveikio, labai selektyvus, alosterinis mitogenų aktyvuotos ekstraceliulinio signalų perdavimo mechanizmo reguliuojamos kinazės 1 (angl. mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 - MEK1), MEK2 aktyvinimo ir kinazių aktyvinimo inhibitorius. MEK baltymai yra su ekstraceliuliniu signalų perdavimu susijusių kinazių (angl. extracellular signal-related kinase - ERK) sudėtinės dalys. Todėl trametinibas ir dabrafenibas slopina dvi su šiais procesais susijusias kinazes MEK ir RAF, todėl vaistinių preparatų derinys slopina šiuos procesus vienu metu. Trametinibo ir dabrafenibo derinys sukelia sinergetinį poveikį melanomos su BRAF V600 mutacija ląstelių kultūrų mėginiais *in vitro* ir vėlina melanomos su BRAF V600 mutacija ksenotransplantantų atsparumą atsiradimą *in vivo*.

BRAF mutacijų būklės nustatymas

Prieš vartojant dabrafenibą ar derinyje su trametinibu, pacientams patvirtintais tyrimais turi būti įrodyta naviko su BRAF V600 mutacija diagnozė. II ir III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, tinkamumo atrankai prireikė pagrindinio BRAF V600 mutacijos tyrimo, naudojant BRAF mutacijos mėginį, atliktą paskiausiai gautame naviko audinio mėginyje. Buvo tiriami pirminio naviko audiniai ir naviko mėginiai, paimti iš metastazių, naudojant tik tyrimams naudojamus mėginius (angl., *the investigational use only assay [IUO]*). IUO yra aleliui būdinga specifinis polimerazės grandininės reakcijos (PGR) mėginys, atliekamas su DNR, gauta iš formalinu fiksuotų į parafiną įlietų (angl., *formalin-fixed paraffin-embedded [FFPE]*) naviko audinių. Šie mėginiai buvo specialiai skirti atskirti V600E ir V600K mutacijas. Tyrime galėjo dalyvauti tik pacientams, kuriems buvo diagnozuoti navikai su BRAF V600E arba V600K mutacijomis.

Vėliau visi pacientų mėginiai buvo dar kartą tiriami, naudojant bioMerieux (bMx) THxID BRAF patvirtintą mėginį, pažymėtą CE. bMx THxID BRAF mėginys yra aleliui būdinga PGR, atliekama su DNR, gauta iš FFPE naviko audinių. Šis mėginys skirtas labai tiksliai nustatyti BRAF V600E ir V600K mutacijas (mažiau kaip 5 % V600E ir V600K sekos, tiriant normalaus tipo sekos fone, naudojant DNR, gautą iš FFPE audinio). Iki klinikiniai ir klinikiniai tyrimai su retrospektyviają dviejų krypčių Sanger sekos nustatymo analize parodė, kad mėginiu taip pat aptinkama retesnė BRAF V600D mutacija ir V600E/K601E mutacija (mažesnis jautrumas). Naudojant ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų mėginius (n = 876), kuriuose buvo aptikta mutacija THxID BRAF mėginiu, ir vėlesnį sekos nustatymą, naudojant pagrindinį metodą, mėginio specifiškumas buvo 94 %.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Nerezekuotina ar metastazavusi melanoma

• Dabrafenibo ir trametinibo derinys

Anksčiau negydyti pacientai

Dabrafenibo (150 mg du kartus per parą) ir trametinibo (2 mg vieną kartą per parą) derinio veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems nerezekuojama ar metastazavusia melanoma su BRAF V600 mutacija, buvo įvertintas dviejų III fazės tyrimų ir vieno paremiančiojo I/II fazių tyrimo metu.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 buvo III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kurio metu lygintas dabrafenibo ir trametinibo bei dabrafenibo ir placebo derinių poveikis, jų skiriant pirmojo pasirinkimo gydymui pacientams, sergantiems nerezekuojama (IIIC stadijos) ar metastazavusia (IV stadijos) odos melanoma su BRAF V600E/K mutacija. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas ligai neprogresuojant (ILNP), svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI). Tiriamieji buvo stratifikuoti pagal laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumą (> viršutinė normos riba (VNR) ar ≤ VNR) ir BRAF mutaciją (V600E ar V600K).

Iš viso 423 tiriamieji santykiu 1:1 buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir jiems buvo skirtas arba kombinuotasis gydymas (N = 211), arba gydymas dabrafenibu (N = 212). Dauguma tiriamųjų buvo europidai (> 99 %) ir vyrai (53 %), amžiaus mediana buvo 56 metai (28 % buvo ≥ 65 metų). Dauguma tiriamųjų sirgo IVM1c stadijos liga (67 %). Tyrimo pradžioje daugumos pacientų LDH aktyvumas buvo ≤ VNR (65 %), funkcinė būklė pagal Rytų kooperatinės onkologijos grupes (ECOG) buvo 0 (72 %) ir liga buvo apėmusi vidaus organus (73 %). Dauguma tiriamųjų turėjo BRAF V600E mutaciją (85 %). Pacientai, kuriems buvo metastazių smegenyse, į tyrimą įtraukiami nebuvo.

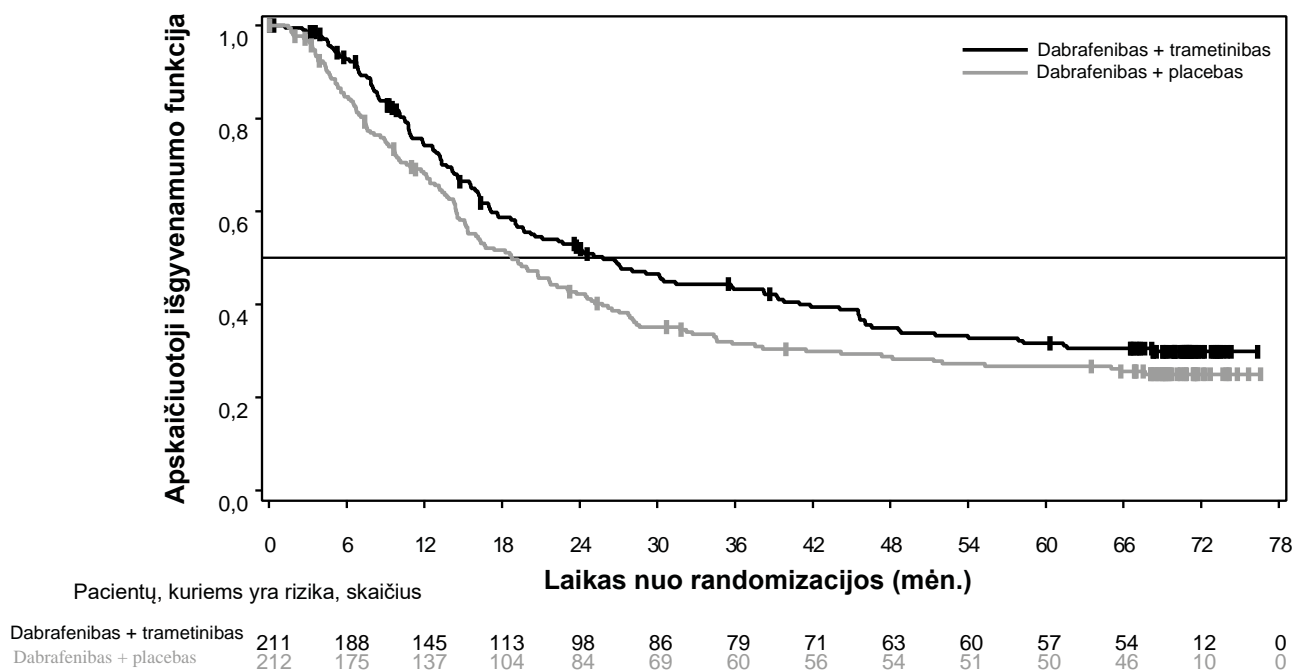
BI rodmens mediana ir apskaičiuotieji išgyvenimo dažniai po 1 metų, 2 metų, 3 metų, 4 metų bei 5 metų pateikti 6 lentelėje. Atlikus BI rodmens po 5 metų analizę nustatyta, kad BI mediana vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje buvo maždaug 7 mėnesiais ilgesnė nei vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją (25,8 mėnesio, lyginant su 18,7 mėnesio), o išgyvenimo dažniai po 5 metų buvo 32 % vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 27 % vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją (6 lentelė, 1 pav.). *Kaplan-Meier* BI kreivė atrodo stabilizuojasi nuo 3 iki 5 metų (žr. 1 pav.). 5 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo dažnis pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas normalus laktatdehidrogenazės aktyvumas, buvo 40 % (95 % PI: 31,2, 48,4) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 33 % (95 % PI: 25,0, 41,0) dažniu vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją, bei 16 % (95 % PI: 8,4, 26,0) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 14 % (95 % PI: 6,8, 23,1) vartojusiesiems dabrafenibo monoterapiją tiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas.

6 lentelė MEK115306 (COMBI-d) tyrimo bendrojo išgyvenamumo analizės rezultatai

	BI analizė (analizuoti iki 2015-01-12 surinkti duomenys)		5 metų trukmės BI analizė (analizuoti iki 2018-12-10 surinkti duomenys)	
	Dabrafenibas + tra metinibas (N = 211)	Dabrafenibas + p lacebas (N = 212)	Dabrafenibas + tra metinibas (N = 211)	Dabrafenibas + p lacebas (N = 212)
Pacientų skaičius				
Mirusiųjų (atvejų), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Apskaičiuotasis BI (mėn.)				
Mediana (95 % PI)	25,1 (19,2, NP)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
p reikšmė	0,011		NT	
Apskaičiuotas iš bendrasis išgyvenamumas, % (95 % PI)				
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)		Dabrafenibas + placebo (N = 212)	
Po 1 metų	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
Po 2 metų	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
Po 3 metų	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
Po 4 metų	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
Po 5 metų	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	

NP – nepasiekta; NT – netaikoma.

1 paveikslas MEK115306 tyrimo bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivės (ITT populiacija)



Pagrindinės vertinamosios baigties ILNP rodmens pagerėjimas išliko visu 5 metų trukmės laikotarpiu vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiais dabrafenibo monoterapiją. Vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiais dabrafenibo monoterapiją, buvo nustatytas ir bendrojo atsako dažnio (BAD) rodmens pagerėjimas bei ilgesnė atsako trukmė (AT) (7 lentelė).

7 lentelė MEK115306 (COMBI-d) tyrimo veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pirminė analizė (analizuoti iki 2013-08-26 surinkti duomenys)		Atnaujinta analizė (analizuoti iki 2015-01-12 surinkti duomenys)		5 metų duomenų analizė (analizuoti iki 2018-12-10 surinkti duomenys)	
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebo (N = 212)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebo (N = 212)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 211)	Dabrafenibas + placebo (N = 212)
ILNP^a						
Ligos progresavimas arba mirtis, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
ILNP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	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)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
P rodmuo	0,035		< 0,001 ^f		NT	
BAD^b % (95 % PI)	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)
BAD skirtumas (95 % PI)	15 ^e (5,9, 24,5)		15 ^e (6,0, 24,5)		NT	
P rodmuo	0,0015		0,0014 ^f		NT	
AT^c mediana (mėnesiais) (95 % PI)	9,2 ^d (7,4, NP)	10,2 ^d (7,5, NP)	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 – Išgyvenimas ligai neprogresuojant (tyrėjo vertinimu).

b – Bendrasis atsako dažnis = visiškas atsakas + dalinis atsakas.

c – Atsako trukmė.

d – Atskaitos pateikimo metu dauguma (≥ 59 %) tyrėjo vertinamo atsako atvejų tebesitęsė.

f – Atnaujinta analizė nebuvo iš anksto planuota, o p reikšmė nebuvo koreguota daugialypei analizei.

e – BAD skirtumas, apskaičiuotas remiantis BAD rodmeniu, neapvalintas.

NP – nepasiekta.

NT – netaikoma.

MEK116513 (COMBI-v):

MEK116513 tyrimas buvo 2 grupių, atsitiktinių imčių, atviras, III fazės tyrimas, kurio metu lygintas dabrafenibo ir trametinibo derinio bei vemurafenibo monoterapijos poveikis gydant nerezekuotina ar metastazavusią melanomą su BRAF V600 mutacija. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo BI, svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo ILNP. Tiriamieji buvo stratifikuoti pagal laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumą ($>$ viršutinė normos riba (VNR) ar \leq VNR) ir BRAF mutaciją (V600E ar V600K).

Iš viso 704 tiriamieji santykiu 1:1 buvo suskirstyti į atsitiktines imtis ir jiems buvo skirtas arba kombinuotasis gydymas, arba gydymas vemurafenibu. Dauguma tiriamųjų buvo europidai ($>$ 96 %) ir vyrai (55 %), amžiaus mediana buvo 55 metai (24 % buvo \geq 65 metų). Dauguma tiriamųjų sirgo IV M1c stadijos liga (iš viso 61 %). Tyrimo pradžioje daugumos pacientų LDH aktyvumas buvo \leq VNR (67 %), funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 (70 %), liga buvo apėmusi vidaus organus (78 %). Tyrimo pradžioje iš viso 54 % tiriamųjų buvo $<$ 3 ligos apimtos sritys. Dauguma tiriamųjų sirgo melanoma su BRAF V600E mutacija (89 %). Pacientai, kuriems buvo metastazių smegenyse, į tyrimą įtraukiami nebuvo.

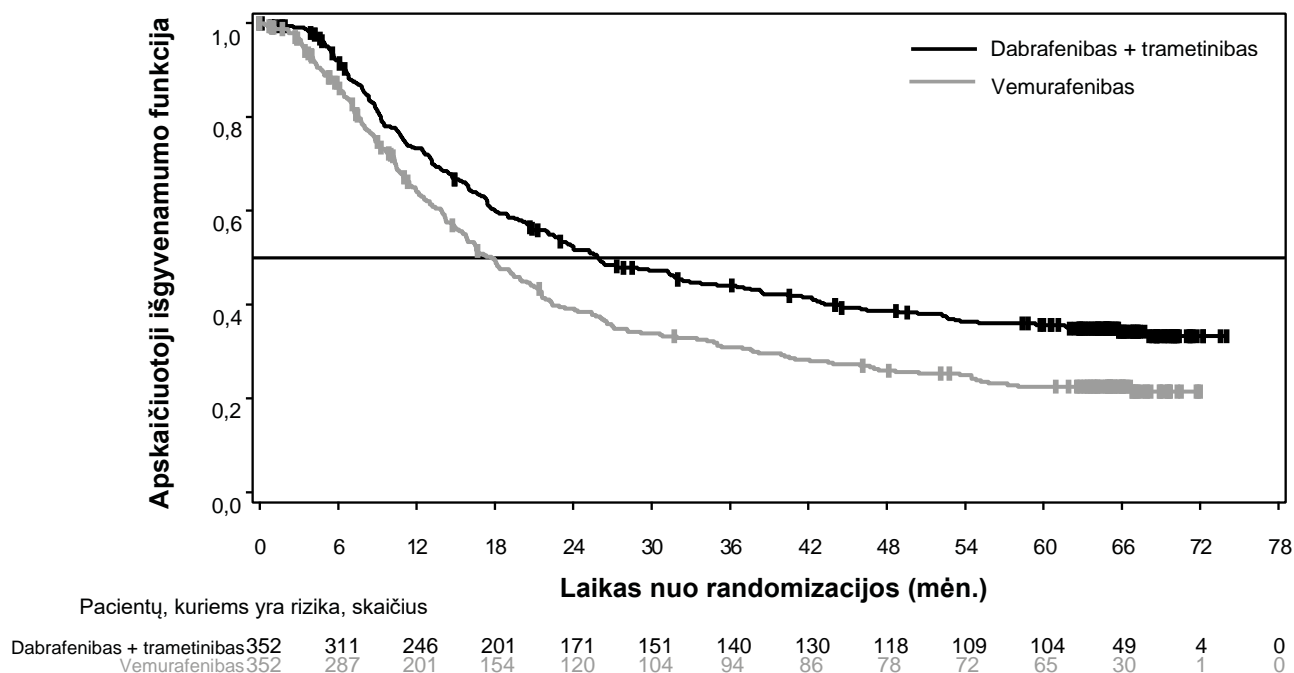
BI rodmens mediana ir apskaičiuotieji išgyvenimo dažniai po 1 metų, 2 metų, 3 metų, 4 metų bei 5 metų pateikti 8 lentelėje. Atlikus BI rodmens po 5 metų analizę nustatyta, kad BI mediana vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje buvo maždaug 8 mėnesiais ilgesnė nei BI mediana vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją (26,0 mėnesio, lyginant su 17,8 mėnesio), o išgyvenimo dažniai po 5 metų buvo 36 % vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 23 % vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją (8 lentelė, 2 pav.). *Kaplan-Meier* BI kreivė atrodo stabilizuojasi nuo 3 iki 5 metų (žr. 2 pav.). 5 metų trukmės bendrojo išgyvenamumo dažnis pacientams, kuriems tyrimo pradžioje nustatytas normalus laktatdehidrogenazės aktyvumas, buvo 46 % (95 % PI: 38,8, 52,0) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 28 % (95 % PI: 22,5, 34,6) dažniu vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją, bei 16 % (95 % PI: 9,3, 23,3) vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su 10 % (95 % PI: 5,1, 17,4) vartojusiesiems vemurafenibo monoterapiją tiems pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas.

8 lentelė MEK116513 (COMBI-v) tyrimo bendrojo išgyvenamumo analizės rezultatai

	BI analizė (analizuoti iki 2015-03-13 surinkti duomenys)		5 metų trukmės BI analizė (analizuoti iki 2018-10-08 surinkti duomenys)	
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)
Pacientų skaičius				
Mirusiųjų (atvejų), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Apskaičiuotasis BI (mėn.)				
Mediana (95 % PI)	25,6 (22,6, NP)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Koreguotasis rizikos santykis (95 % PI)	0,66 (0,53, 0,81)		0,70 (0,58, 0,84)	
p reikšmė	< 0,001		NT	
Apskaičiuotasis bendrasis išgyvenamumas, % (95 % PI)				
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)		Vemurafenibas (N = 352)	
Po 1 metų	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Po 2 metų	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
Po 3 metų	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
Po 4 metų	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
Po 5 metų	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	

NP – nepasiekta; NT – netaikoma.

2 paveikslas MEK116513 tyrimo bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivės



Antrinės vertinamosios baigties ILNP rodmens pagerėjimas išliko visu 5 metų trukmės laikotarpiu vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiais vemurafenibo monoterapiją. Vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje, lyginant su vartojusiais vemurafenibo monoterapiją, buvo nustatytas ir BAD rodmens pagerėjimas bei ilgesnė AT (9 lentelė).

9 lentelė. MEK116513 (COMBI-v) tyrimo veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis	Pirminė analizė (analizuoti iki 2014-04-17 surinkti duomenys)		5 metų duomenų analizė (analizuoti iki 2018-10-08 surinkti duomenys)	
	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)	Dabrafenibas + trametinibas (N = 352)	Vemurafenibas (N = 352)
ILNP^a				
Ligos progresavimas arba mirtis, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
ILNP mediana (mėnesiai) (95 % PI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
P rodmuo	< 0,001		NT	
BAD^b % (95 % PI)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
BAD skirtumas (95 % PI)	13 (5,7, 20,2)		NT	
P rodmuo	0,0005		NT	
AT^c (mėnesiais)				
Mediana (95 % PI)	13,8 ^d (11,0, NP)	7,5 ^d (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)

a – Išgyvenimas ligai neprogresuojant (tyrėjo vertinimu).

b – Bendrasis atsako dažnis = visiškas atsakas + dalinis atsakas.

c – Atsako trukmė.

d – Atskaitos pateikimo metu dauguma (59 % dabrafenibo + trametinibo vartojusių ir 42 % vemurafenibo vartojusių pacientų) tyrėjo vertinamo atsako atvejų tebesitęsė.

NP – nepasiekta.

NT – netaikoma.

Ankstesnis gydymas BRAF inhibitoriumi

Duomenų apie pacientų, kurių liga progresavo po ankstesnio gydymo BRAF inhibitoriumi, gydymą trametinibo ir dabrafenibo deriniu yra nedaug.

BRF113220 tyrimo B dalyje buvo 26 pacientų, kurių liga progresavo vartojant BRAF inhibitorių, kohorta. Pacientų, kurių liga progresavo vartojant BRAF inhibitorių, gydymo trametinibu 2 mg vieną kartą per parą ir dabrafenibu 150 mg du kartus per parą klinikinis veiksmingumas buvo ribotas. Tyrėjo įvertinto patvirtinto atsako dažnis buvo 15 % (95 % PI: 4,4, 34,9), ILNP mediana buvo 3,6 mėnesiai (95 % PI: 1,9, 5,2). Panašūs rezultatai nustatyti vertinant duomenis 45 pacientų, kuriems šio tyrimo C dalies metu vietoj dabrafenibo monoterapijos buvo pradėtas taikyti kombinuotasis gydymas trametinibu 2 mg vieną kartą per parą ir dabrafenibu 150 mg du kartus per parą. Šių pacientų patvirtintas atsako dažnis buvo 13 % (95 % PI: 5,0, 27,0), ILNP mediana buvo 3,6 mėnesiai (95 % PI: 2, 4).

Pacientai, kuriems yra metastazių galvos smegenyse

Dabrafenibo ir trametinibo derinio veiksmingumas bei saugumas pacientams, kuriems nustatyta į galvos smegenis metastazavusi melanoma su BRAF mutacijomis, buvo ištirti nerandomizuoto, atvirojo, daugiacentrio, II fazės tyrimo (COMBI-MB tyrimo) metu. Iš viso 125 pacientai buvo įtraukti į keturias kohortas:

- A kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAFV600E mutacija ir kuriems buvo besimptomų metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau nebuvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas.
- B kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAFV600E mutacija ir kuriems buvo besimptomų metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau buvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas.
- C kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAFV600D/K/R mutacija ir kuriems buvo besimptomų metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau buvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 ar 1 balas.
- D kohorta: pacientai, kuriems nustatyta melanoma su BRAFV600D/E/K/R mutacija ir kuriems buvo simptomų sukėlusiu metastazių galvos smegenyse bei kuriems anksčiau buvo skirtas vietinis į galvos smegenis nukreiptas gydymas arba toks gydymas nebuvo skirtas, o funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0, 1 arba 2 balai.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo intrakranijinio poveikio atsakas A kohortoje, apibrėžiamas kaip procentinė pacientų dalis, kuriems patvirtintas intrakranijinio poveikio atsakas, įvertintas tyrėjo pagal modifikuotus Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]*, versija 1.1). Tyrėjo įvertintas intrakranijinio poveikio atsakas B, C ir D kohortose buvo antrinės vertinamosios šio tyrimo baigtys. Dėl nedidelio imties dydžio ir tai atspindinčio plačių ribų 95 % PI, tyrimo rezultatus B, C ir D kohortose reikia interpretuoti atsargiai. Tyrimo veiksmingumo rezultatai apibendrinti 10 lentelėje.

10 lentelė Tyrėjo įvertinti COMBI-MB tyrimo veiksmingumo duomenys

Vertinamosios baigtys/ vertinimai	Visų gydytų pacientų populiacija			
	A kohorta N = 76	B kohorta N = 16	C kohorta N = 16	D kohorta N = 17
Intrakranijinio atsako dažnis, % (95 % PI)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	59 % (32,9, 81,6)
Intrakranijinio atsako trukmė, mediana, mėnesiai (95 % PI)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Bendras atsako dažnis, % (95 % PI)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	65 % (38,3, 85,8)
Išgyvenimas ligai neprogresuojant, mediana, mėnesiai (95 % PI)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Bendras išgyvenamumas, mediana, mėnesiai (95 % PI)				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, NP)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)

PI – pasikliautinasis intervalas.

NP – nepasiekta.

- Dabrafenibo monoterapija

Dabrafenibo veiksmingumas gydant suaugusius pacientus, kuriems yra diagnozuota neoperuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, buvo įvertintas 3 tyrimų metu (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] ir BRF113710 [BREAK-2]), įskaitant pacientus su BRAF V600E ir (arba) V600K mutacijomis.

Į šiuos klinikinius tyrimus iš viso buvo priimta 402 tiriamieji su BRAF V600E ir 49 tiriamieji su BRAF V600K mutacija. Pacientai, sergantys melanoma su kitokiomis nei V600E BRAF mutacijomis, buvo pašalinti iš patvirtinamojo tyrimo, nes pacientams su V600K mutacija viename klinikiniame tyrime buvo nustatytas mažesnis aktyvumas nei V600E navikų atveju.

Duomenų apie pacientus sergančius melanoma su paslėptomis BRAF V600 mutacijomis, kitokiomis nei V600E ir V600K, nėra. Dabrafenibo veiksmingumas tiriamiesiems, pirmiau gydytiems proteinkinazės inhibitoriumi, neištirtas.

Pirmiau negydyti pacientai (III fazės tyrimo [BREAK-3] duomenys)

Dabrafenibo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti III fazės atsitiktinių imčių atviro tyrimo [BREAK 3] metu, palyginus gydymą dabrafenibu su dakarbazino (DTIC) vartojimu pirmiau negydytiems pacientams, kuriems buvo diagnozuota išplitusi (neoperuotina III stadijos) arba metastazavusi (IV stadijos) melanoma su BRAF V600E mutacija. Pacientai, sergantys melanoma ir turintys kitokias nei V600E BRAF mutacijas, iš tyrimo buvo pašalinti.

Svarbiausias šio tyrimo tikslas buvo įvertinti dabrafenibo veiksmingumą, palyginti su DTIC, tyrėjui įvertinant ILLNP. DTIC grupės pacientai galėjo pereiti į dabrafenibo grupę nepriklausomo radiografinio tyrimo duomenimis patvirtinus pradinį ligos progresavimą. Pradinės charakteristikos gydymo grupėse buvo panašios. Šešiasdešimt procentų pacientų buvo vyrai, 99,6 % pacientų buvo europidai. Amžiaus mediana buvo 52 metai, 21 % pacientų buvo ≥ 65 metų, 98,4 % veiklumo būklė pagal ECOG buvo 0 arba 1 balas ir 97 % pacientų buvo diagnozuotas ligos metastazavimas.

Remiantis iš anksto numatyta analize vertinant 2011 m. gruodžio 19 d. duomenis, buvo pasiektas reikšmingas svarbiausios vertinamosios baigties ILLNP pagerėjimas (SR = 0,30; 95 % PI 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Pradinės analizės ir vėlesnės *post-hoc* analizės veiksmingumo duomenų po papildomo 6 mėnesių stebėjimo laikotarpio suvestinė pateikta 11 lentelėje. Vėlesnės *post-hoc* analizės BI duomenys, pagrįsti 2012 m. gruodžio 19 d. duomenimis, pavaizduoti 3 paveiksle.

11 lentelė Veiksmingumas pirmiau negydytiems pacientams (BREAK-3 tyrimas, 2012 m. birželio 25 d.)

	Data 2011 m. gruodžio 19 d.		Data 2012 m. birželio 25 d.	
	Dabrafenibas N = 187	DTIC N = 63	Dabrafenibas N = 187	DTIC N = 63
Išgyvenimo laikotarpį ligai neprogresuojant				
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)	6,9 (5,2, 9,0)	2,7 (1,5, 3,2)
SR (95 % PI)	0,30 (0,18, 0,51) $p < 0,0001$		0,37 (0,24, 0,58) $p < 0,0001$	
Bendras atsakas^a				
% (95 % PI)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
Atsako trukmė				
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	N = 99 5,6 (4,8, NP)	N = 12 NP (5,0, NP)	N = 110 8,0 (6,6, 11,5)	N = 15 7,6 (5,0, 9,7)

Santrumpos. PI – pasikliautinis intervalas; DTIC – dakarbazinas; SR – santykinė rizika; NP – nepasiekta.

a Apibūdinamas kaip įrodytas pilnas + dalinis atsakas.

2012 m. birželio 25 d. duomenimis, 35 tiriamieji (55,6 %) iš 63 atsitiktiniu būdu atrinktų pacientų, kuriems buvo paskirtas DTIC, perėjo į dabrafenibo grupę, 63 % tiriamųjų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas dabrafenibas, ir 79 % tiriamųjų, kuriems atsitiktiniu būdu buvo paskirtas DTIC, liga progresavo arba ištiko mirtis. ILLNP mediana po perėjimo buvo 4,4 mėnesio.

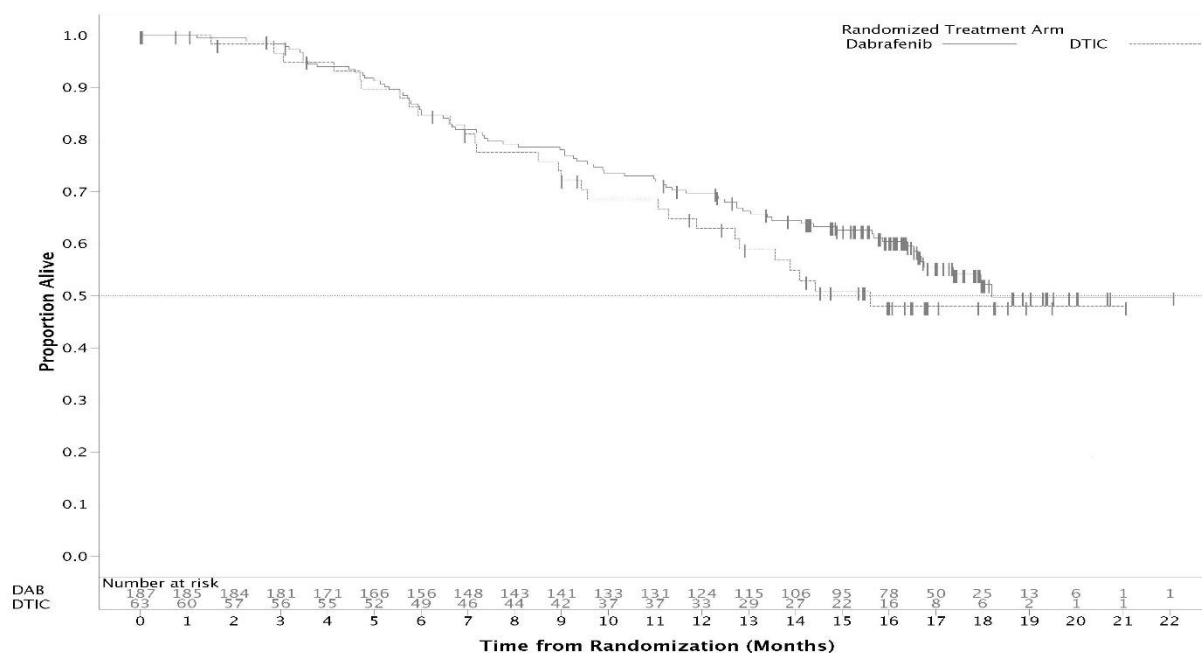
12 lentelė Pirminės ir post-hoc analizės išgyvenimo duomenys

Duomenų surinkimo data	Gydymas	Mirčių skaičius (%)	Santykinė rizika (95 % PI)
2011 m. gruodžio 19 d.	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25, 1,48) ^(a)
	dabrafenibas	21 (11 %)	
2012 m. birželio 25 d.	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44, 1,29) ^(a)
	dabrafenibas	55 (29 %)	
2012 m. gruodžio 18 d.	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48, 1,21) ^(a)
	dabrafenibas	78 (42 %)	

^{a)} Pacientai nebuvo cenzūruojami perėjimo į kitą grupę metu.

Papildoma BI duomenų 2012 m. gruodžio 18 d. *post-hoc* analizė parodė, kad BI 12 mėnesių DTIC ir dabrafenibo gydymo grupėse buvo atitinkamai 63 % ir 70 %.

3 paveikslas Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo kreivės (BREAK-3) (2012 m. gruodžio 18 d.)



Pacientai, kuriems diagnozuotos metastazės galvos smegenyse (II fazės tyrimo [BREAK-MB] duomenys)

BREAK-MB buvo daugelyje centrų atliktas atviras dviejų kohortų II fazės tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti intrakranijinį atsaką į gydymą dabrafenibu tiriamiesiems, kuriems histologiniu tyrimu buvo patvirtinta į galvos smegenis metastazavusi (IV stadijos) melanoma su BRAF mutacija (V600E arba V600K). Tiriamieji buvo suskirstyti į A kohortą (tiriamieji, kuriems pirmiau nebuvo taikytas lokalus metastazių galvos smegenyse gydymas) arba B kohortą (tiriamieji, kuriems pirmiau buvo taikytas lokalus metastazių galvos smegenyse gydymas).

Svarbiausioji šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas bendrasis intrakranijinio atsako dažnis (BIAD) V600E populiacijos pacientams. Nustatytasis BIAD ir kiti tyrėjo įvertinti veiksmingumo duomenys pateikti 13 lentelėje.

13 lentelė Veiksmingumo pacientams, turintiems metastazių galvos smegenyse, duomenys (BREAK-MB tyrimas)

	Visų gydytų pacientų populiacija			
	BRAF V600E (pirminė)		BRAF V600K	
	A kohorta N = 74	B kohorta N = 65	A kohorta N = 15	B kohorta N = 18
Bendrasis intrakranijinio atsako dažnis, % (95 % PI)^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)
Intrakranijinio atsako trukmė, mediana mėnesiais (95 % PI)	N = 29 4,6 (2,8, NP)	N = 20 6,5 (4,6, 6,5)	N = 1 2,9 (NP, NP)	N = 4 3,8 (NP, NP)
Bendrasis atsakas, % (95 % PI)^a	38 % (26,8, 49,9)	31 % (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28 % (9,7, 53,5)
Atsako trukmė, mediana mėnesiais (95 % PI)	N = 28 5,1 (3,7, NP)	N = 20 4,6 (4,6, 6,5)	NT	N = 5 3,1 (2,8, NP)
Išgyvenimo laikotarpis ligai neprogresuojant, mediana mėnesiais (95 % PI)	3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)
Bendrasis atsakas, mediana mėnesiais (95 % PI)	Mediana, mėnesiais 7,6 (5,9, NP)	7,2 (5,9, NP)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NP)

Santrumpos. PI – pasikliautinis intervalas; NP – nepasiekta; NT – netaikoma.

a Patvirtintas atsakas.

b Šis tyrimas buvo skirtas patvirtinti arba atmesti nulinę hipotezę, kad BIAD yra $\leq 10\%$ (remiantis istorijos duomenimis), alternatyvios hipotezės, kad BIAD yra $\geq 30\%$ tiriamiesiems, turintiems BRAF V600E mutaciją, naudai.

Pacientai, kurie pirmiau nebuvo gydyti arba bent vienas sisteminio gydymo būdas buvo neveiksmingas (II fazės tyrimo [BREAK-2] duomenys)

BRF113710 (BREAK-2) buvo daugelyje centrų atliktas vienos grupės tyrimas, kuriame dalyvavo 92 tiriamieji, kuriems buvo diagnozuota metastazavusi melanoma (IV stadijos) su patvirtinta BRAF V600E arba V600K mutacija.

Tyrėjo įvertinto patvirtinto atsako dažnis pacientams, kuriems buvo diagnozuota metastazavusi melanoma su BRAF V600E (n = 76), buvo 59 % (95 % PI: 48,2, 70,3), vidutinė AT buvo 5,2 mėnesio (95 % PI: 3,9, neapskaičiuotas), remiantis 6,5 mėnesio stebėjimo laikotarpio mediana. Atsako dažnis pacientams, kuriems buvo diagnozuota metastazavusi melanoma su BRAF V600K mutacija (n = 16), buvo 13 % (95 % PI: 0,0, 28,7), vidutinė AT buvo 5,3 mėnesio (95 % PI: 3,7, 6,8). Nors duomenys yra riboti dėl mažo skaičius tiriamųjų, atrodo, kad BI mediana atitinka duomenis pacientų, kuriems buvo diagnozuoti navikai su BRAF V600E.

Adjuvantinis III stadijos melanomos gydymas

BRF115532 (COMBI-AD) tyrimas

Dabrafenibo ir trametinibo derinio veiksmingumas bei saugumas buvo įvertinti III fazės, daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo tyrimo metu pacientams, kuriems buvo diagnozuota III stadijos (IIIA [limfmazgių metastazės > 1 mm], IIIB arba IIIC stadijos) odos melanoma su BRAF V600 E/K mutacijomis, vaistinių preparatų skiriant po visiškos naviko rezekcijos.

Pacientai buvo atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti į grupes ir jiems 12 mėnesių trukmės laikotarpiu buvo skirtas arba vaistinių preparatų derinys (dabrafenibo po 150 mg du kartus per parą kartu su 2 mg trametinibo doze kartą per parą), arba du placebo. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami tik tie pacientai, kuriems per paskutiniąsias 12 savaičių iki randomizacijos buvo atlikta visiška melanomos rezekcija kartu su visiška limfadenektomija. Į tyrimą negalėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems buvo skirtas bet koks ankstesnis sisteminio poveikio gydymas nuo vėžio, įskaitant radioterapiją. Į tyrimą galėjo būti įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatytas kitoks piktybinis navikas, jeigu bent 5 metus nebuvo naviko recidyvo. Į tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo diagnozuotas piktybinis navikas su patvirtinta aktyvinamąja RAS mutacija. Pacientai buvo stratifikuojami pagal BRAF mutacijos tipą (V600E arba V600K) bei iki operacinio gydymo nustatytą ligos stadiją, naudojant Amerikos jungtinio vėžio komiteto (AJCC) 7-osios versijos Melanomos stadijų nustatymo sistemą (pagal III stadijos potipį, rodantį skirtingus metastazių paplitimą limfmazgiuose, pirminio naviko dydį ir išopėjimą). Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenimas be ligos recidyvo (IBLR), kuris buvo apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki ligos recidyvo pasireiškimo arba mirties dėl bet kurios priežasties. Per pirmuosius dvejus metus kas 3 mėnesius, o vėliau kas 6 mėnesius buvo atliekamas radiologinis naviko įvertinimas, kol buvo nustatomas pirmasis ligos recidyvas. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenimas (BI; pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis), ligos recidyvų nebuvimas bei išgyvenimas be atokiųjų metastazių pasireiškimo.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 870 pacientų, kuriems atsitiktine tvarka buvo paskirta vaistinių preparatų derinio (n = 438) arba placebo (n = 432). Daugelis pacientų buvo baltaodžiai (99 %) ir vyriškosios lyties (55 %), pacientų amžiaus mediana buvo 51 metai (18 % jų buvo ≥ 65 metų). Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai su visais III stadijos ligos potipiais, nustatytais iki naviko rezekcijos; 18 % šių pacientų buvo nustatyta metastazių limfmazgiuose (patvirtintų tik tiriant mikroskopu) ir nebuvo stebėta pirminio naviko išopėjimo. Daugeliui pacientų buvo nustatyta BRAF V600E mutacija (91 %). Pirminės analizės metu, būklės stebėjimo trukmės mediana (laikas nuo randomizacijos iki paskutiniojo kontakto arba mirties) dabrafenibo ir trametinibo derinio vartojusiųjų grupėje buvo 2,83 metų, o placebo grupėje – 2,75 metų.

Pagrindinės IBLR rodmenų analizės rezultatai pateikiami 14 lentelėje. Tyrimo rezultatai rodo statistiškai reikšmingą pagrindinės vertinamosios baigties IBLR rodmenų skirtumą tarp tiriamųjų grupių, lyginant su IBLR rodmenų mediana buvo 16,6 mėnesio placebo grupėje, o vaistinių preparatų derinį vartojusiųjų grupėje šio rodmenų mediana dar nėra pasiekta (RS: 0,47; 95 % pasikliautinis intervalas: (0,39, 0,58); $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Nustatytasis palankus poveikis IBLR rodmeniui buvo nuosekliai stebimas visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant sudarytuosius pagal amžių, lytį ir rasę. Rezultatai taip pat buvo panašūs analizuojant pagal stratifikavimo veiksnius, atsižvelgiant į ligos stadiją ir BRAF V600 mutacijos tipą.

14 lentelė Tyrėjo įvertinto IBLR rodmens rezultatai BRF115532 (COMBI-AD pirminės analizės) tyrimo duomenimis

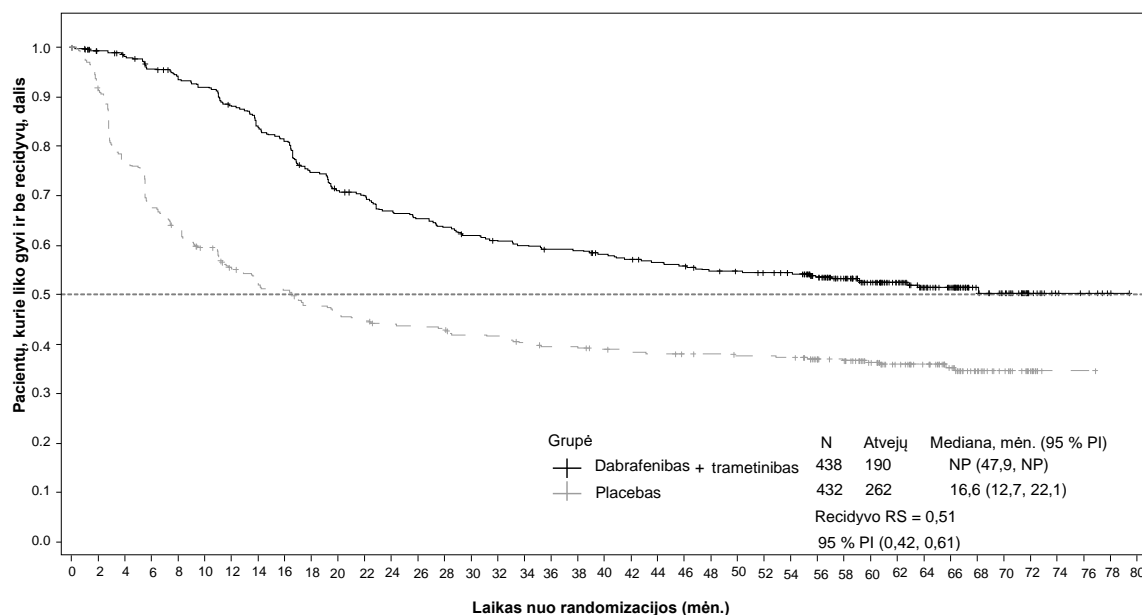
IBLR rodmuo	Dabrafenibas + Trametinibas N = 438	Placebas N = 432
Atvejų skaičius, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Recidyvas	163 (37 %)	247 (57 %)
Recidyvas su atokiaja metastaze	103 (24 %)	133 (31 %)
Mirtis	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Mediana (mėn.)	NP	16,6
(95 % PI)	(44,5, NP)	(12,7, 22,1)
Rizikos santykis ^[1]		0,47
(95 % PI)		(0,39, 0,58)
p reikšmė ^[2]		1,53×10 ⁻¹⁴
1-ųjų metų dažnis (95 % PI)	0,88 (0,85, 0,91)	0,56 (0,51, 0,61)
2-ųjų metų dažnis (95 % PI)	0,67 (0,63, 0,72)	0,44 (0,40, 0,49)
3-ųjų metų dažnis (95 % PI)	0,58 (0,54, 0,64)	0,39 (0,35, 0,44)

^[1] Rizikos santykis apskaičiuotas pagal stratifikuotą Pike modelį.

^[2] p reikšmė apskaičiuota pagal dvikryptį stratifikuotą logrank testą (stratifikavimo veiksniai buvo ligos stadija – IIIA arba IIIB, arba IIIC – ir BRAF V600 mutacijos tipas – V600E arba V600K)
NP – neįvertinamas

Remiantis atnaujintais papildomų 29 mėnesių trukmės stebėjimo duomenimis ir lyginant su pirminės analizės duomenimis (mažiausioji stebėjimo trukmė buvo 59 mėnesių), toliau buvo nustatomas naudingas poveikis IBLR reikšmei, o apskaičiuotasis RS buvo 0,51 (95 % PI: 0,42; 0,61) (žr. 4 paveikslą). 5 metų IBLR rodiklis buvo 52 % (95 % PI: 48, 58) vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje, lyginat su 36 % (95 % PI: 32, 41) placebo grupėje.

4 paveikslas BRF115532 tyrimo metu nustatyto IBLR rodmens Kaplan-Meier kreivės (ITT populiacija, atnaujinti duomenys)



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

Dabrafenibas+trametinibas 38 413 405 391 381 372 354 335 324 298 281 275 262 256 249 242 236 233 229 228 221 217 213 210 204 202 199 195 176 156 133 109 92 80 45 38 17 8 6 2 0
Placebas 432 387 322 280 263 243 219 204 199 185 178 175 168 166 164 158 157 151 147 146 143 140 139 137 136 133 133 132 121 115 99 80 69 56 35 26 13 1 1 2 0

Remiantis nustatytais 153 atvejais (60 [14 %] vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje ir 93 [22 %] placebo grupėje), atitinkančiais 26 % informacinę frakciją iš bendrojo tikslinio 597 BI rodmens atvejų skaičiaus, apskaičiuotasis BI rodmens rizikos santykis yra 0,57 (95 % PI: 0,42, 0,79; $p = 0,0006$). Šie rezultatai neatitiko iš anksto nustatytos ribos, kad šios pirmosios tarpinės BI rodmens analizės metu būtų galima patvirtinti statistiškai reikšmingą skirtumą ($RS = 0,50$; $p = 0,000019$). Apskaičiuotasis išgyvenimo rodiklis po 1-ųjų ir 2-ųjų metų nuo randomizacijos buvo atitinkamai 97 % ir 91 % vaistinių preparatų derinio vartojusiųjų grupėje bei 94 % ir 83 % placebo grupėje.

Nesmulkiašlėlinis plaučių vėžys

BRF113928 tyrimas

Dabrafenibo derinio su trametinibu veiksmingumas ir saugumas buvo ištirti atlikus II fazės, trijų kohortų, daugiacentrį, neatsitiktinių imčių, atvirąjį tyrimą, kuriame dalyvavo IV stadijos NSLPV su BRAF V600E mutacija sergantys pacientai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo BAD, nustatytas naudojantis RECIST 1.1 kriterijais, kai atsakas buvo įvertintas tyrėjo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo AT, ILNP, BI, saugumas ir populiacinės farmakokinetikos rodikliai. Atliekant duomenų jautrumo analizę, BAD, AT ir ILNP rodikliai taip pat buvo įvertinti Nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto (angl. *Independent Review Committee – IRC*).

Į kohortas pacientai buvo įtraukiami nuosekliai:

- A kohorta: monoterapija (dabrafenibu po 150 mg du kartus per parą), įtraukti 84 pacientai. 78 pacientams anksčiau buvo skirtas sisteminis gydymas dėl metastazavusios ligos.
- B kohorta: vaistinių preparatų derinys (po 150 mg dabrafenibo du kartus per parą ir po 2 mg trametinibo kartą per parą), įtraukti 59 pacientai. 57 pacientams anksčiau buvo skirtos 1-3 sisteminio gydymo schemas dėl metastazavusios ligos. 2 pacientams anksčiau nebuvo skirtas joks sisteminio poveikio gydymas, ir jie buvo įtraukti į C kohortos pacientų analizę.
- C kohorta: vaistinių preparatų derinys (po 150 mg dabrafenibo du kartus per parą ir po 2 mg trametinibo kartą per parą), 34 pacientai. Visiems pacientams tiriamųjų vaistinių preparatų buvo skirta pirmos eilės gydymui dėl metastazavusios ligos.

Tarp visų 93 pacientų, kurie buvo įtraukti į vaistinių preparatų derinio vartojimo B ir C kohortas, daugelis pacientų buvo baltaodžiai (> 90 %), o santykis tarp moteriškosios ir vyriškosios lyčių pacientų buvo panašus (atitinkamai 54 % ir 46 %); amžiaus mediana tiems pacientams, kuriems skirtas antrosios ar paskesnės eilės gydymas, buvo 64 metai, o tiems pacientams, kuriems skirtas pirmos eilės gydymas, buvo 68 metai. Daugelio pacientų (94 %), kurie buvo įtraukti į vaistinių preparatų derinio vartojimo kohortas, funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo įvertinta 0 arba 1 balu. 26 pacientai (28 %) anksčiau niekada nerūkė. Daugeliui pacientų histologiškai buvo nustatytas neplokščialąstelinis navikas. Pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas, populiacijoje 38 pacientams (67 %) buvo skirtas vienos eilės sisteminis gydymas dėl metastazavusio vėžio.

Pirminės analizės metu, pagrindinė vertinamoji baigtis pagal tyrėjo įvertintą BAD rodiklį pirmos eilės gydymo populiacijoje buvo 66,7 % (95 % PI, 52,9 %, 78,6). Šie duomenys buvo statistiškai reikšmingi, kad būtų atmesta nulinė hipotezė, jog skiriant dabrafenibo ir trametinibo derinį šiai NSLPV sergančiųjų populiacijai BAD rodiklis yra lygus 30 % arba mažesnis. IRC atliktos BAD analizės rezultatai atitiko tyrėjų įvertinimą. Trametinibo derinio veiksmingumas buvo didesnis, netiesiogiai lyginant su monoterapija dabrafenibu A kohortos grupėje. Galutinė veiksmingumo analizė, atlikta praėjus 5 metams po paskutinės tiriamojo pirmosios dozės, pateikta 15 lentelėje.

15 lentelė Veiksmingumo duomenų santrauka vaistinių preparatų derinio vartojimo kohortose, remiantis tyrėjų ir nepriklausomu radiologiniu įvertinimu

Vertinamoji baigtis	Analizė	Pirmos eilės derinys	Antros ar paskesnės eilės derinys
		N = 36 ¹	N = 57 ¹
Bendrasis patvirtintas atsakas n (%) (95 % CI)	Tyrėjo	23 (63,9 %) (46,2, 79,2)	39 (68,4 %) (54,8, 80,1)
	IRC	23 (63,9 %) (46,2, 79,2)	36 (63,2 %) (49,3, 75,6)
AT mediana Mėn. (95 % PI)	Tyrėjo	10,2 (8,3, 15,2)	10,2 (6,9, 16,7)
	IRC	15,2 (7,8, 23,5)	8,6 (5,2, 16,8)
ILNP mediana Mėn. (95 % PI)	Tyrėjo	10,8 (7,0, 14,5)	10,2 (6,9, 16,7)
	IRC	14,6 (7,0, 22,1)	8,6 (5,2, 16,8)
BI mediana Mėn. (95 % PI)	-	17,3 (12,3, 40,2)	18,2 (14,3, 28,6)

¹ Duomenų analizės data: 2021 m. sausio 7 d.

QT intervalo pailgėjimas

Blogiausiu atveju buvo stebėtas QTc intervalo pailgėjimas > 60 milisekundžių (ms), kuris pasireiškė 3 % dabrafenibu gydytų tiriamųjų (vienas > 500 ms atvejis integruotoje saugumo populiacijoje). III fazės klinikinio tyrimo MEK115306 metu, nebuvo pacientų, gydytų trametinibo derinyje su dabrafenibu, kuriems būtų pasireiškęs blogiausias QTcB intervalo pailgėjimo iki > 500 msek atvejis; QTcB buvo pailgėjęs daugiau nei 60 msek, lyginant su pradiniu, 1 % (3/209) ligonių. III fazės klinikinio MEK116513 tyrimo metu, keturi pacientai (1 %) gydyti trametinibu derinyje su dabrafenibu turėjo trečiojo laipsnio QTcB pailgėjimą (> 500 ms). Dviem iš šių pacientų pasireiškė 3 laipsnio QTcB pailgėjimas (> 500 ms), kuris taip pat pailgėjo > 60 ms lyginant su pradiniu.

Kartotinių dozių QT tyrimo metu buvo nustatytas galimas dabrafenibo poveikis QT intervalo pailgėjimui. 32 tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas navikas su BRAF V600 mutacija buvo skiriama 300 mg supraterapinė dabrafenibo dozė du kartus per parą. Kliniškai reikšmingo dabrafenibo ar jo metabolitų poveikio QTc intervalui nebuvo pastebėta.

Kiti tyrimai - karščiavimo valdymo analizė

Klinikinis tyrimas CPDR001F2301 (COMBI-i) ir klinikinis tyrimas CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)
 Karščiavimas nustatytas pacientams, gydytiems dabrafenibo ir trametinibo deriniu. Remiantis pradiniais kombinuotojo gydymo registracijos tyrimų duomenimis, gydant neoperuotiną arba metastazavusią melanomą (COMBI-d ir COMBI-v; bendras n = 559) ir skiriant adjuvantinį melanomos gydymą (COMBI-AD, n = 435), pasireiškus karščiavimui (paciento kūno temperatūra yra $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$), rekomenduojama nutraukti tik dabrafenibo vartojimą. Dviejų tolimesnių klinikinių tyrimų metu, gydant neoperuotiną arba metastazavusią melanomą (COMBI-i kontrolinė grupė, n = 264) ir adjuvantinę melanomą (COMBI-Aplus, n = 552), buvo patariama nutraukti abiejų vaistinių preparatų vartojimą, paciento kūno temperatūrai pakilus $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), arba pasireiškus pirmiesiems karščiavimo simptomams (COMBI-i; COMBI-Aplus esant pakartotinam karščiavimui). COMBI-i ir COMBI-Aplus klinikinių tyrimų metu rečiau pasireiškė 3/4 laipsnio karščiavimas, karščiavimas su komplikacijomis, hospitalizacija dėl sunkių ypatingos svarbos nepageidaujamų reiškinių (angl. *adverse events of special interest*, AESI), ilgalaikis karščiavimo AESI gydymas, ir visam laikui nutrauktas abiejų vaistinių preparatų vartojimas dėl karščiavimo AESI (pastarasis tik adjuvantinio gydymo metu), lyginant su COMBI-d, COMBI-v ir COMBI-AD klinikiniais tyrimais. COMBI-Aplus klinikinio tyrimo bendras pagrindinės vertinamosios baigties 3/4 laipsnio karščiavimo, hospitalizacijos ar visiško gydymo nutraukimo dėl karščiavimo dažnis buvo 8,0 % (95 % PI: 5,9, 10,6), lyginant su istoriniais (COMBI-AD) duomenimis 20,0 % (95 % PI: 16,3, 24,1).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti dabrafenibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų, kuriems diagnozuota melanoma ir piktybiniai solidiniai navikai, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbicija

Per burną pavartotas dabrafenibas yra absorbuojamas, laikotarpio, po kurio pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje, mediana yra 2 valandos po dozės pavartojimo. Vidutinis absoliutus išgerto dabrafenibo biologinis prieinamumas yra 95 % (90 % PI: 81, 110 %). Dabrafenibo ekspozicija (C_{max} ir AUC) didėja proporcingai dozei tarp 12 ir 300 mg po vienkartinės dozės pavartojimo, bet didėja mažiau nei proporcingai dozei vartojant kartotines dozes du kartus per parą. Buvo stebėtas ekspozicijos sumažėjimas vartojant kartotines dozes, greičiausiai dėl savo paties metabolizmo sužadavimo. Vidutinis AUC 18-ą parą / 1-ą parą kaupimosi santykis buvo 0,73. Vartojant 150 mg dozę du kartus per parą, C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ ir koncentracijos prieš kitą dozę (C_{τ}) geometrinis vidurkis buvo atitinkamai 1 478 ng/ml, 4 341 ng*val./ml ir 26 ng/ml.

Dabrafenibą vartojant kartu su maistu, biologinis prieinamumas sumažėja (C_{max} ir AUC sumažėja atitinkamai 51 % ir 31 %) ir pailgėja dabrafenibo kapsulės absorbcija, palyginti su vartojimu nevalgius.

Pasiskirstymas

Dabrafenibas prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų ir 99,7 % vaistinio preparato būna sujungtame pavidale. Pusiausvyros apykaitos pasiskirstymo tūris po mikrodozės suleidimo į veną buvo 46 l.

Biotransformacija

Dabrafenibo metabolizmą daugiausiai veikia CYP2C8 ir CYP3A4: dabrafenibas verčiamas į hidroksidabrafenibą, kuris toliau veikiant CYP3A4, oksidacijos būdu verčiamas į karboksidadabrafenibą. Karboksidadabrafenibas gali būti dekarboksilinamas nefermentinių procesų metu į desmetildabrafenibą. Karboksidadabrafenibas šalinamas su tulžimi ir šlapimu. Desmetildabrafenibas taip pat susidaro žarnose ir yra reabsorbuojamas. Desmetildabrafenibo metabolizmą veikia CYP3A4 (susidaro oksidaciniai metabolitai). Hidroksidabrafenibo galutinės pusinės eliminacijos periodas yra panašus į pirminės medžiagos (10 val.), o karboksimetabolito ir desmetilmetabolito pusinis periodas yra ilgesnis (21-22 valandos). Vidutinis metabolitų hidroksidabrafenibo, karboksidadabrafenibo bei desmetildabrafenibo ir pirminės medžiagos AUC santykis vartojant kartotines vaistinio preparato dozes buvo atitinkamai 0,9, 11 ir 0,7. Atsižvelgiant į ekspoziciją, santykinę potenciją ir farmakokinetines savybes, hidroksidabrafenibas ir desmetildabrafenibas greičiausiai prisideda prie klinikinio dabrafenibo aktyvumo, o karboksidadabrafenibo aktyvumas greičiausiai nėra reikšmingas.

Vaistinių preparatų sąveikos galimybės įvertinimas *in vitro*

Dabrafenibas yra žmogaus P-glikoproteino (P-gp) ir žmogaus *BCRP* substratas *in vitro*. Vis dėlto šie nešikliai minimaliai veikia išgerto dabrafenibo biologinį prieinamumą ir eliminaciją, todėl kliniškai reikšmingos vaistinių preparatų sąveikos su P-gp ar *BCRP* inhibitoriais rizika yra maža. Nei dabrafenibas, nei 3 pagrindiniai jo metabolitai neparodė slopinamojo poveikio P-gp *in vitro*.

Nors nustatyta, kad *in vitro* dabrafenibas ir jo metabolitai hidroksidabrafenibas, karboksidadabrafenibas bei desmetildabrafenibas yra žmogaus organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporter – OAT*) 1 ir OAT3 inhibitoriai ir kad *in vitro* dabrafenibas ir jo desmetilmetabolitas yra organinių katijonų nešiklio (angl. *organic cation transporter – OCT*) 2 (OCT2) inhibitoriai, tačiau remiantis dabrafenibo ir jo metabolitų klinicine ekspozicija, esant šiems nešikliams vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos rizika yra nedidelė.

Eliminacija

Galutinis pusinis dabrafenibo periodas po mikrodozės suleidimo į veną yra 2,6 valandos. Dabrafenibo galutinis pusinis periodas po vienkartinės vartojamos per burną dozės pavartojimo yra 8 valandos dėl absorbciją ribojančios eliminacijos po pavartojimo per burną (*flip-flop* farmakokinetika). Į veną suleisto vaistinio preparato klirensas iš plazmos yra 12 l per val.

Išgėrus vaistinio preparato dozę, pagrindinis dabrafenibo eliminacijos būdas yra metabolizmas, veikiamas CYP3A4 ir CYP2C8. Su dabrafenibu susijusios medžiagos yra šalinamos daugiausia su išmatomis, 71 % išgertos vaistinio preparato dozės pašalinama su išmatomis; 23 % dozės buvo pašalinta su šlapimu tik metabolitų forma.

Specialiosios pacientų populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos populiacijoje analizė rodo, kad vidutiniškai padidėję bilirubino koncentracija ir (arba) AST aktyvumas (remiantis nacionalinio vėžio instituto [angl., *the National Cancer Institute (NCI)*] klasifikacija) reikšmingai neveikia išgerto dabrafenibo klirensu. Be to, lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, atsižvelgiant į bilirubino koncentraciją ir AST aktyvumą, reikšmingai neveikia dabrafenibo metabolitų koncentracijų plazmoje. Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Metabolizmas kepenyse ir sekrecija su tulžimi yra pagrindiniai dabrafenibo ir jo metabolitų eliminacijos būdai, todėl dabrafenibą vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos populiacijoje analizė rodo, kad lengvas inkstų funkcijos sutrikimas neveikia išgerto dabrafenibo klirensu. Nors duomenys apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas yra riboti, šie duomenys gali rodyti, kad kliniškai reikšmingo poveikio nėra. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analizė, amžius dabrafenibo farmakokinetinėms savybėms reikšmingos įtakos neturėjo. Didesnis kaip 75 metų amžius yra reikšmingas karboksidadabrafenibo ir desmetildabrafenibo koncentracijų plazmoje padidėjimo prognostinis veiksnys: ekspozicijos ≥ 75 metų tiriamųjų organizme būna iki 40 % didesnės, palyginti su tiriamaisiais, kuriems yra < 75 metų.

Kūno masė ir lytis

Remiantis farmakokinetikos populiacijoje analize, pastebėta, kad lytis ir kūno masė turi įtakos išgerto dabrafenibo klirensui. Be to, kūno masė turi įtakos išgerto vaistinio preparato pasiskirstymui tūriui ir pasiskirstymo klirensui. Šie farmakokinetikos skirtumai laikomi kliniškai nereikšmingais.

Rasė

Populiacinės farmakokinetikos analizė reikšmingų dabrafenibo farmakokinetikos skirtumų tarp pacientų azijiečių ir baltaodžių neparodė. Duomenų galimam kitų rasių poveikiui dabrafenibo farmakokinetikai įvertinti nepakanka.

Vaikų populiacija

Tyrimų dabrafenibo farmakokinetikai vaikų organizme įvertinti neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kancerogeninio poveikio tyrimai su dabrafenibu neatlikti. Dabrafenibas nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio bakterijų ir žinduolių ląstelių kultūrų mėginiuose *in vitro* bei graužikų mikrobranduolių mėginiuose *in vivo*.

Atliekant bendrus patelių vislumo, embriono ankstyvojo vystymosi ir embriono bei vaisiaus vystymosi tyrimus su žiurkėmis, pastebėtas geltonkūnių skaičiaus besiveisiančių žiurkių patelių kiaušidėse sumažėjimas vartojant 300 mg/kg dozę per parą (atsižvelgiant į AUC, maždaug 3 kartus didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme), bet nebuvo poveikio rujos ciklui, poravimosi arba veisimosi indeksams. Vartojant 300 mg/kg dozę per parą, buvo pastebėtas toksinis poveikis vystymuisi, įskaitant embriono žuvimą ir skilvelių pertvaros defektus, bei užkrūčio liaukos formos pakitimą, bei griaučių vystymosi sulėtėjimą ir vaisiaus kūno masės sumažėjimą, vartojant ≥ 20 mg/kg dozes per parą (atsižvelgiant į AUC, $\geq 0,5$ karto didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme).

Poveikio patinų vislumui tyrimai su dabrafenibu neatlikti. Vis dėlto, kartotinių dozių tyrimų duomenimis, buvo pastebėta žiurkių ir šunų sėklidžių degeneracija / išsekimas (atsižvelgiant į AUC, $\geq 0,2$ karto didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme). Žiurkių ir šunų sėklidžių pokyčiai vis dar buvo matomi po 4 savaičių be gydymo (žr. 4.6 skyrių).

Šunims buvo pastebėtas kardiovaskulinis poveikis, įskaitant vainikinių arterijų degeneraciją / nekrozę ir (arba) kraujosruvas, širdies atrioventrikulinio vožtuvo hipertrofiją / kraujosruvą ir prieširdžių fibrovaskulinę proliferaciją (atsižvelgiant į AUC, ≥ 2 kartus didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme). Buvo pastebėtas židininis arterijų ir perivaskulinių audinių uždegimas įvairiuose pelių audiniuose bei padažnėjo žiurkių kepenų arterijos degeneracijos ir savaiminės kardiomiocitų degeneracijos su uždegimu atvejai (savaiminė kardiomiopatija) (esant atitinkamai $\geq 0,5$ ir $0,6$ kartų didesnėms už klinikinę ekspozicijoms). Buvo pastebėtas poveikis pelių kepenims, įskaitant kepenų ląstelių nekrozę ir uždegimą (esant $\geq 0,6$ kartų didesnei už klinikinę ekspozicijai). Vartojant ≥ 20 mg/kg dozes per parą, kai kuriems šunims buvo nustatytas plaučių bronchoalveolinis uždegimas (atsižvelgiant į AUC, ≥ 9 kartus didesnė ekspozicija nei žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme), kuris buvo susijęs su paviršutinišku kvėpavimu ir (arba) kvėpavimo pasunkėjimu

Buvo stebėtas grįžtamas poveikis dabrafenibu gydytų šunų ir žiurkių kraujo sistemai. Iki 13 savaičių trukusio tyrimo duomenimis, sumažėjo retikulocitų kiekiai ir (arba) raudonųjų kraujo ląstelių masė šunų ir žiurkių organizmuose (atitinkamai ≥ 10 kartų ir $1,4$ karto didesnė už klinikinę ekspozicija).

Toksinio poveikio jaunikliams tyrimo su žiurkėmis duomenimis, buvo pastebėtas poveikis augimui (mažesnis ilgųjų kaulų ilgis), toksinis poveikis inkstams (šanašos kanalėliuose, žievinės dalies cistų padažnėjimas ir kanalėlių bazofilija bei grįžtamas šlapalo ir (arba) kreatinino koncentracijų padidėjimas) ir toksinis poveikis sėklidėms (degeneracija ir kanalėlių išsiplėtimas) (atsižvelgiant į AUC, $\geq 0,2$ karto didesnė ekspozicija nei suaugusio žmogaus, vartojančio gydymą dozę, organizme).

Dabrafenibas sukėlė fototoksinį poveikį pelių fibroblastams 3T3 neutralaus raudonųjų spindulių sugėrimo (angl., *Neutral Red Uptake [NRU]*) mėginiuose *in vitro* ir *in vivo* fototoksinio tyrimo metu vartojant geriamąsias ≥ 100 mg/kg dozes beplaukėms pelėms (atsižvelgiant į C_{max} , > 44 kartus didesnė klinikinė ekspozicija).

Derinys su trametinibu

Tyrimo su šunimis, kurie trametinibo ir dabrafenibo derinio vartojo 4 savaites, metu, nustatyta toksinio poveikio virškinimo traktui požymių ir užkrūčio liaukos limfodinių ląstelių kiekio sumažėjimas, kai ekspozicija buvo mažesnė, palyginti su šunimis, kurie vartojo tik trametinibo. Vertinant kitus aspektus, toksinio poveikio savybės buvo panašios į nustatytas panašių monoterapijos tyrimų metu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Koloidinis silicio dioksidas

Kapsulės korpusas ir dangtelis

Raudonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Hipromeliozė (E464)

Spausdinimo rašalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Šelakas
Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Nepermatomas didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su užsukamuuju polipropileno dangteliu ir silikagelio sausikliu.

Kiekviename buteliuke yra arba 28 kietosios kapsulės, arba 120 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Tafinlar 50 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg kietosios kapsulės

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2013 m. rugpjūčio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. gegužės 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH
RoonstraÙe 25
D-90429 Nürnberg
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresai.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tafinlar 50 mg kietosios kapsulės
dabrafenibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 50 mg dabrafenibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

28 kapsulės
120 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklis (neišimti ir nevalgyti).

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/865/001 28 kapsulės
EU/1/13/865/002 120 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tafinlar 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tafinlar 50 mg kapsulės
dabrafenibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 50 mg dabrafenibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

28 kapsulės
120 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/865/001 28 kapsulės
EU/1/13/865/002 120 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tafinlar 75 mg kietosios kapsulės
dabrafenibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 75 mg dabrafenibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

28 kapsulės
120 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Buteliuke yra sausiklis (neišimti ir nevalgyti).

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/865/003 28 kapsulės
EU/1/13/865/004 120 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

tafinlar 75 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tafinlar 75 mg kapsulės
dabrafenibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 75 mg dabrafenibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė

28 kapsulės
120 kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/865/003 28 kapsulės
EU/1/13/865/004 120 kapsulių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tafinlar 50 mg kietosios kapsulės

Tafinlar 75 mg kietosios kapsulės

dabrafenibas (*dabrafenibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tafinlar ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tafinlar
3. Kaip vartoti Tafinlar
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tafinlar
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Tafinlar ir kam jis vartojamas

Vaisto Tafinlar sudėtyje yra veikliosios medžiagos dabrafenibo. Šis vaistas, vien jis ar derinyje su kitu vaistu, kurio sudėtyje yra trametinibo, vartojamas gydyti suaugusiesiems, sergantiems tam tikros rūšies vėžiu, kuris vadinamas melanoma, kuris yra išplitęs į kitas kūno vietas, arba kurio negalima pašalinti chirurginės operacijos būdu.

Tafinlar derinyje su trametinibu taip pat vartojamas siekiant apsaugoti, kad melanoma neatsinaujintų po to, kai ji buvo pašalinta chirurginės operacijos metu.

Tafinlar derinyje su trametinibu taip pat vartojamas gydyti nuo nesmulkiąstelinio plaučių vėžio (NSLPV).

Abu vėžio tipai turi ypatingą pokytį (mutaciją) geno, vadinamo BRAF, V600 padėtyje. Ši geno mutacija gali būti vėžio atsiradimo priežastimi. Jums skirtas vaistas veikia šio mutavusio geno koduojamus baltymus ir lėtina arba sustabdo vėžio augimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tafinlar

Tafinlar turi būti vartojama tik melanomoms ir NSLPV, su BRAF mutacija, gydyti. Todėl prieš pradėdamas gydymą, Jūsų gydytojas ištirs, ar yra ši mutacija..

Jei gydytojas nuspręs, kad Jūs turite būti gydomi Tafinlar ir trametinibo deriniu, **atidžiai perskaitykite ir šį, ir trametinibo pakuotės lapelį.**

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Tafinlar vartoti negalima

- **jeigu yra alergija** dabrafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su gydytoju, jeigu galvojate, kad Jums tinka ši aplinkybė.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Tafinlar. Turite pasakyti gydytojui, jeigu:

- turite kokių nors **kepenų sutrikimų**;
- yra arba kada nors buvo kokių nors **inkstų sutrikimų**.
Jūsų gydytojas gali paimti kraujo mėginius, kad galėtų stebėti Jūsų kepenų ar inkstų funkciją vartojant Tafinlar;
- **esate sirgę kitokiu vėžiu, nei melanoma ar NSLPV**, nes vartojant Tafinlar gali būti didesnė kito odos ar ne odos vėžio atsiradimo rizika.

Pasakykite gydytojui **prieš pradėdami vartoti Tafinlar kartu su trametinibu**, taip pat jei:

- jeigu yra širdies sutrikimų, tokių kaip širdies nepakankamumas ar širdies plakimo sutrikimas;
- jeigu yra akių sutrikimų, įskaitant venos, kuria kraujas nuteka iš akies, užsikimšimą (tinklainės venos užakimą) ar akių patinimą, kuri gali sukelti skysčių nutekėjimas (chorioretinopatija);
- jeigu yra kokių nors **plaučių ar kvėpavimo sutrikimų**, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą, dažnai lydima sauso kosulio, dusulį ir nuovargį;
- jeigu yra arba buvo kokių nors virškinimo trakto problemų, tokių kaip divertikulitas (storosios žarnos uždegimas) arba metastazės virškinamajame trakte.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu galvojate, kad Jums tinka kuri nors šių aplinkybių.

Būklės, į kurias reikia atkreipti dėmesį

Kai kuriems Tafinlar vartojantiems žmonėms pasireiškė kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, kad į juos atkreiptumėte dėmesį vartodami šį vaistą. Kai kurie šių simptomų (kraujavimas, karščiavimas, Jūsų odos pokyčiai ir akių sutrikimai) yra trumpai apibūdinti šiame skyriuje, bet išsamesnė informacija yra pateikta 4 skyriuje („Galimas šalutinis poveikis“).

Kraujavimas

Tafinlar ir trametinibo derinio vartojimas gali sukelti sunkų kraujavimą, įskaitant kraujavimą į smegenis, virškinimo traktą (pvz., skrandį, tiesiąją žarną ar žarnyną), plaučius ir kitus organus, tai gali sukelti mirtį. Galimi kraujavimo simptomai yra:

- galvos skausmas, svaigulys ar silpnumo pojūtis;
- kraujas išmatose arba juodos išmatos;
- kraujas šlapime;
- pilvo skausmas;
- kosėjimas ar vėmimas krauju.

Jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, apie tai kiek įmanoma greičiau **pasakykite gydytojui**.

Karščiavimas

Tafinlar arba jo ir trametinibo derinio vartojimas gali sukelti karščiavimą, nors toks poveikis labiau tikėtinas, jei esate gydomi vaistų deriniu (taip pat žr. 4 skyrių). Kai kuriais atvejais karščiuojantiems žmonėms gali sumažėti kraujospūdis, atsirasti svaigulys ar kitokių simptomų.

Jei, vartojant vaistą, Jūsų kūno temperatūra taps didesnė kaip 38°C arba jausite, kad pradėdate karščiuoti, **apie tai nedelsiant pasakykite gydytojui**.

Širdies sutrikimas

Tafinlar gali sutrikdyti širdies veiklą arba pasunkinti esamą širdies sutrikimą žmonėms, vartojantiems Tafinlar derinyje su trametinibu (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Širdies būklės“).

Pasakykite gydytojui, jeigu yra sutrikusi Jūsų širdies veikla. Jūsų gydytojas atliks tyrimus, kad įvertintų, ar Jūsų širdies veikla yra gera prieš gydymą ir gydymo Tafinlar kartu su trametinibu metu. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajutote tarsi daužytąsi širdis arba širdies plakimo padažnėjimą ar neritmišką plakimą; jei pasireiškė galvos sukimasis, nuovargis, svaigulys, dusulys arba kojų patinimas. Jeigu bus būtina, Jūsų gydytojas gali nuspręsti pertraukti arba nutraukti gydymą.

Odos pokyčiai, galintys rodyti naują odos vėžį

Gydytojas patikrins Jūsų odą prieš pradėdant vartoti šį vaistą ir reguliariai ją tikrins vaisto vartojimo metu. Jeigu vartodami šį vaistą arba po gydymo pastebėjote kokių nors odos pokyčių, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui** (taip pat žr. 4 skyriuje).

Akių sutrikimai

Vartojant šio vaisto, gydytojas turės ištirti Jūsų akis.

Jeigu vartojant šio vaisto parausta akys ir pasireiškia akių dirginimas, miglotas matymas, akies skausmas arba atsiranda kitų regėjimo pokyčių, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui** (taip pat žr. 4 skyriuje).

Tafinlar vartojimas derinyje su trametinibu gali sukelti akių sutrikimą, įskaitant apakimą. Trametinibo vartoti nerekomenduojama, jeigu kada nors buvo užsikimšusi vena, kuria kraujas nuteka iš akies (tinkalinės venos užakimas). Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu gydymo metu atsiranda išvardytų akių sutrikimų simptomų: miglotas matymas, apakimas arba regėjimo pokyčiai, spalvotų taškų ar ratilų matymas (matomi neryškūs objektų kontūrai). Jeigu bus būtina, Jūsų gydytojas gali nuspręsti pertraukti arba nutraukti Jūsų gydymą.

➔ **Perskaitykite informaciją apie karščiavimą, odos pokyčius ir akių sutrikimus 4 šio pakuotės lapelio skyriuje. Jeigu pasireiškė bet kokie išvardyti požymiai ar simptomai, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.**

Kepenų sutrikimai

Tafinlar derinys su trametinibu gali sukelti kepenų sutrikimų, kurie gali progresuoti iki sunkios būklės, pavyzdžiui, kepenų uždegimo ir kepenų nepakankamumo, kurie gali būti mirtini. Gydytojas periodiškai stebės Jūsų būklę. Netinkamą kepenų veiklą rodyti galintys požymiai yra:

- apetito netekimas;
- blogavimas (pykinimas);
- šleikštulys (vėmimas);
- skrandžio skausmas (pilvo skausmas);
- odos ar akių baltymų pageltimas (gelta);
- šlapimo patamsėjimas;
- odos niežėjimas.

Jei Jums pasireiškia bet kuris iš šių simptomų, apie tai kiek įmanoma greičiau **pasakykite gydytojui**.

Raumenų skausmas

Tafinlar derinys su trametinibu gali sukelti raumenų irimą (rabdomiolizę). Kiek įmanoma greičiau **pasakykite gydytojui**, jei Jums atsiras bet kuris iš šių simptomų.

- raumenų skausmas;
- inkstų pažeidimo sukeltas šlapimo patamsėjimas.

Jei reikia, gydytojas gali nuspręsti sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą.

Skylė skrandyje ar žarnyne (perforacija)

Vartojant Tafinlar kartu su trametinibu gali padidėti rizika skylių atsiradimui žarnų sienelėje.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsirado stiprus pilvo skausmas.

Sunkios odos reakcijos

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas žmonėms, vartojantiems Tafinlar kartu su trametinibu. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei pastebėjote kokių nors odos pokyčių (žr. 4 skyrių, kad atpažinti simptomus).

Uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius

Uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius (sarkoidozė). Paprastai sarkoidozė pasireiškia šiais simptomais: kosuliu, dusuliu, limfmazgių patinimu, regėjimo sutrikimais, karščiavimu, nuovargiu, sąnarių skausmu ir patinimu ir liečiant skausmingais guzeliais ant odos. Pasireiškus bent vienam iš šių simptomų, pasakykite apie tai gydytojui.

Imuninės sistemos sutrikimai

Retais atvejais kartu su trametinibu vartojamas Tafinlar gali sukelti ligą (hemofagocitinę limfohistiocitozę, arba HLH), dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais. Šios ligos simptomai gali būti padidėjusios kepenys ir (arba) blužnis, odos išbėrimas, padidėję limfmazgiai, kvėpavimo sunkumai, nesant rimtų priežasčių besiformuojančios kraujosruvos, inkstų patologijos ir širdies veiklos sutrikimai. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu tuo pat metu pasireikštų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas.

Vaikams ir paaugliams

Tafinlar nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams. Tafinlar poveikis jaunesniems kaip 18 metų žmonėms nežinomas.

Kiti vaistai ir Tafinlar

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant be recepto įsigytus vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Kai kurie vaistai gali keisti Tafinlar poveikį arba gali padidėti tikimybė, kad pasireikš šalutinis poveikis. Be to, Tafinlar irgi gali keisti kai kurių kitų vaistų poveikį. Tokie vaistai yra:

- **nuo pastojimo apsisaugoti padedantys vaistai** (*kontraceptikai*), kurių sudėtyje yra hormonų, pavyzdžiui: sudėtinės kontraceptinės tabletės, injekciniai vaistai arba pleistrai;
- varfarinas ir acenokumarolis (vaistai, kurie **mažina kraujo krešėjimą**);
- digoksinas (vartojamas **širdies sutrikimams** gydyti);
- vaistai **grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms** gydyti, pavyzdžiui: ketokonazolas, itraconazolas, vorikonazolas ir pozakonazolas;
- kai kurie kalcio kanalų blokatoriai, vartojami **padidėjusiam kraujospūdžiui** gydyti, pavyzdžiui: diltiazemas, felodipinas, nikardipinas, nifedipinas ar verapamilis;
- vaistai **vėžiui** gydyti, pavyzdžiui, kabazitakselis;
- kai kurie vaistai, **mažinantys riebalų (lipidų) koncentracijas** kraujyje, pavyzdžiui, gemfibrozilis;
- kai kurie vaistai, vartojami **psichikos sutrikimams** gydyti, pavyzdžiui, haloperidolis;
- kai kurie **antibiotikai**, pavyzdžiui: klaritromicinas, doksicilinas ir telitromicinas;
- kai kurie vaistai **tuberkulozei (TB)** gydyti, pavyzdžiui, rifampicinas;
- kai kurie vaistai, kurie mažina **cholesterolio** koncentracijas, pavyzdžiui: atorvastatinas ir simvastatinas;
- kai kurie **imunodepresantai**, pavyzdžiui: ciklosporinas, takrolimuzas ir sirolimuzas;
- kai kurie **priešuždegiminiai** vaistai, pavyzdžiui: deksametazonas ir metilprednizolonas;
- kai kurie vaistai **ŽIV** gydyti, pavyzdžiui: ritonaviras, amprenaviras, indinaviras, darunaviras, delavirdinas, efavirenas, fosamprenaviras, lopinaviras, nelfinaviras, tipranaviras, sakvinaviras ir atazanaviras;
- kai kurie **skausmą malšinantys vaistai**, pavyzdžiui: fentanilis ir metadonas;
- vaistai priepuoliams (**epilepsijai**) gydyti, pavyzdžiui: fenitoinas, fenobarbitalis, primidonas, valproinė rūgštis arba karbamazepinas;
- **antidepresantai**, pavyzdžiui: nefazodonas ir vaistažolių jonažolių preparatai (*Hypericum perforatum*).

➔ Jeigu vartojate kurių nors iš šių vaistą (arba dėl to nesate tikri), apie tai **pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Jūsų gydytojas gali nuspręsti keisti Jums skiriamą dozę.

Turėkite sąrašą su Jūsų vartojamų vaistų pavadinimais, kad galėtumėte parodyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Tafinlar nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

- Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Tafinlar nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nes vaistas gali pakenkti vaisiui.
- Jeigu esate vaisinga moteris, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Tafinlar metu ir dar mažiausiai 2 savaites po vaisto vartojimo pabaigos ir mažiausiai 16 savaičių po paskutinės trametinibo dozės, kai vartojama derinyje kartu su Tafinlar.
- Kontraceptiniai vaistai, kurių sudėtyje yra hormonų (pvz., sudėtinės kontraceptinės tabletės, injekciniai vaistai arba pleistrai), gali būti neveiksmingi vartojant Tafinlar ar gydant vaistų deriniu (Tafinlar ir trametinibu). Kad nepastotumėte vartodama šį vaistą, turite naudoti kitą veiksmingą kontracepcijos metodą. Patarimo kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pastojote vartodama šį vaistą, apie tai nedelsdama pasakykite gydytojui.

Tafinlar nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu.

Nežinoma, ar šio vaisto sudėtyje esančios medžiagos išsiskiria į motinos pieną.

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, apie tai turite pasakyti gydytojui. Kartu su gydytoju turėsite nuspręsti dėl šio vaisto vartojimo ar žindymo.

Vaisingumas (vyrų ir moterų)

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad veiklioji medžiaga dabrafenibas gali visam laikui sumažinti patinų vaisingumą. Be to, gali sumažėti Tafinlar vartojančių vyrų spermatozoidų kiekis. Nutraukus vaisto vartojimą, spermatozoidų kiekis vėl gali pasiekti normalų lygmenį.

Prieš pradėdant gydymą Tafinlar, pasikalbėkite su gydytoju apie tai, kaip būtų galima pagerinti galimybes ateityje dar susilaukti vaikų.

Vartojant Tafinlar kartu su trametinibu. Trametinibas gali pakenkti tiek moterų, tiek vyrų vaisingumui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų apie vaisto poveikį spermatozoidų kiekiui, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tafinlar gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Venkite vairuoti ar valdyti mechanizmus sutrikus regėjimui arba jeigu juntate nuovargį ar silpnumą, arba jeigu trūksta jėgų (energijos).

Šio poveikio aprašymą galite perskaityti 2 ar 4 skyriuose.

Jeigu dėl ko nors abejojate, tai aptarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju. Gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus gali veikti net Jūsų liga, simptomai ar gydymo aplinkybės.

3. Kaip vartoti Tafinlar

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kiek tablečių reikia gerti?

Įprastinė Tafinlar dozė vartojamo vieno ar kartu su trametinibu dvi 75 mg kapsulės du kartus per parą (atitinka 300 mg paros dozę). Rekomenduojama kartu su Tafinlar vartojamo trametinibo dozė yra 2 mg vieną kartą per parą.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad turite vartoti mažesnę dozę, jeigu pasireiškia šalutinis poveikis.

Be to, yra tiekiamos Tafinlar 50 mg kapsulės, jeigu dozę rekomenduojama sumažinti.

Niekada nevirtokite daugiau Tafinlar nei rekomendavo Jūsų gydytojas, nes gali padidėti šalutinio poveikio rizika.

Kaip vaistą vartoti?

Nurykite visas kapsules užgerdami vandeniu vieną paskui kitą.

Kapsulių negalima kramtyti ar traiškyti, nes jos gali tapti neveiksmingomis.

Tafinlar gerkite du kartus per parą nevalgius. Tai reiškia, kad

- išgėrę Tafinlar, turėsite palaukti **ne trumpiau kaip 1 valandą**, kol galėsite valgyti, arba
- pavalgę, turėsite palaukti **ne trumpiau kaip 2 valandas**, kol galėsite vartoti Tafinlar.

Tafinlar gerkite ryte ir vakare (turi būti maždaug 12 valandų pertrauka tarp dozių). Rytinę ir vakarinę dozes išgerkite panašiu laiku kiekvieną dieną. Tai padės geriau prisiminti, kad reikia išgerti kapsules.

Negalima rytinę ir vakarinę dozes Tafinlar išgerti vienu metu.

Ką daryti pavartojus per didelę Tafinlar dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Tafinlar kapsulių, **kreipkitės patarimo į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją**. Jeigu įmanoma, parodykite jiems Tafinlar pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Tafinlar

Jeigu vėluojate išgerti vaisto dozę mažiau kaip 6 valandas, išgerkite ją iš karto prisiminę.

Jeigu vėluojate išgerti vaisto dozę daugiau kaip 6 valandas, šią dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Toliau kapsules gerkite reguliariai įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Tafinlar

Vartokite Tafinlar visą Jūsų gydytojo rekomenduotą laikotarpį. Nenutraukite vaisto vartojimo prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Kaip Tafinlar reikia vartoti kartu su trametinibu

- Tafinlar kartu su trametinibu visada vartokite tiksliai kaip Jums nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas. Nekeiskite Tafinlar ar trametinibo dozės ir nenutraukite gydymo, kol to nenurodys gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas.
- **Tafinlar** vartokite **du kartus per parą, trametinibą** vartokite **kartą per parą**. Gali būti naudinga įprasti abu vaistus kasdien vartoti tuo pačiu metu. Tarp Tafinlar dozių vartojimo turi praėti maždaug 12 valandų. Trametinibo, kai vartojama kartu su Tafinlar reikia išgerti **arba** prieš rytinę Tafinlar dozę, **arba** prieš vakarinę Tafinlar dozę.
- Tafinlar ir trametinibą reikia išgerti nevalgius, likus mažiausiai vienai valandai iki valgio ar praėjus dviems valandoms po jo. Vaistą reikia nuryti visą, užgeriant pilna stikline vandens.
- Jei praleisite Tafinlar ar trametinibo dozę, ją išgerkite, vos tik prisiminsite. Praleistos dozės negerkite ir kitą dozę gerkite įprastu laiku:
 - jeigu iki įprasto kitos Tafinlar, kuris vartojamas du kartus per parą, dozės išgėrimo liko mažiau kaip 6 valandos;
 - jeigu iki įprasto kitos trametinibo, kuris vartojamas kartą per parą, dozės išgėrimo liko mažiau kaip 12 valandų.
- Jeigu išgėrėte per didelę Tafinlar ar trametinibo dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką. Jeigu įmanoma, pasiimkite Tafinlar kapsules ir trametinibo tabletes. Jeigu įmanoma, parodykite jiems Tafinlar ir trametinibo pakuotę ir kiekvieno iš jų pakuotės lapelį.
- Jei Jums pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali nuspręsti, kad reikia vartoti mažesnes Tafinlar ir / arba trametinibo dozes. Vartokite tiksliai tokias Tafinlar ir trametinibo dozes, kurias nurodė gydytojas, slaugytojas arba vaistininkas.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis

Kraujavimo sutrikimai

Tafinlar, vartojant kartu su trametinibu, gali sukelti sunkius kraujavimo sutrikimus, ypač į galvos smegenis. Iš karto praneškite gydytojui ar slaugytojai arba kreipkitės medicininės pagalbos, jeigu atsiranda kokių nors neįprastų kraujavimo požymių, įskaitant:

- galvos skausmą, svaigulį ar silpnumą;
- kraujo ar kraujo krešulių atkosėjimą;
- vėmimą turiniu, kuriame yra kraujo, arba į kavos tirščius panašiu turiniu;
- raudonos arba juodos išmatos, panašios į degutą.

Karščiavimas

Tafinlar vartojimas gali sukelti karščiavimą daugiau kaip 1 iš 10 žmonių. **Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu vartodami šį vaistą sukarščiavote (kūno temperatūra yra 38°C arba didesnė) arba jaučiate, kad pradėdote karščiuoti.** Jie atliks tyrimus, kad nustatytų, ar nėra kitų karščiavimo priežasčių, ir išspręs problemą.

Kai kuriais atvejais karščiuojant, gali sumažėti kraujospūdis gali ir pasireikšti galvos svaigimas. Sunkiai karščiuojant, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti nutraukti Tafinlar arba Tafinlar ir trametinibo vartojimą, kol kitais vaistais bus gydomas karščiavimas. Suregulėję kūno temperatūrą, Jūsų gydytojas gali rekomenduoti, kad vėl atnaujintumėte Tafinlar vartojimą.

Širdies būklės

Tafinlar, vartojant kartu su trametinibu, gali veikti iš Jūsų širdies išstumiamo kraujo kiekį. Tokio poveikio tikimybė yra didesnė žmonėms, kurie jau turėjo širdies sutrikimą. Būsime iširti dėl visų širdies sutrikimų vartojant Tafinlar kartu su trametinibu. Širdies sutrikimų požymiai ar simptomai gali būti:

- širdies daužymosi, plakimo padažnėjimo ar neritmiško plakimo jutimas;
- svaigulys;
- nuovargis;
- apsvaigimo pojūtis;
- dusulys;
- kojų patinimas.

Kiek galite greičiau **pasakykite gydytojui**, jeigu pasireiškia kuris nors šių simptomų (pasireiškia pirmą kartą arba pasunkėja).

Jūsų odos pokyčiai

Gauta pranešimų apie sunkias odos reakcijas žmonėms, vartojantiems Tafinlar kartu su trametinibu (dažnis nežinomas). Jeigu pastebėjote kurį nors nurodytą pokytį:

- apvalios arba taikinio formos rausvos dėmės ant liemens, viduryje su pūslelėmis. Odos lupimasis. Burnos, gerklės, nosies, genitalijų ir akių opos. Prieš šiuos sunkius odos išbėrimus gali pasireikšti karščiavimas ir į gripą panašūs simptomai (Stivenso–Džonsono sindromas).
- plačiai paplitęs išbėrimas, karščiavimas, padidėję limfmazgiai (DRESS sindromas arba padidėjusios jautrumo reakcijos į vaistą).
➔ **nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Pacientams, vartojantiems Tafinlar gali dažniausiai (ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pasireikšti kitos rūšies odos vėžys, vadinamas *odas plokščialąstelinio vėžiu (oPLV)*. Kitiems gali pasireikšti odos vėžys, kuris vadinamas *bazalinių ląstelių vėžiu (BLV)*. Šie odos pokyčiai dažniausiai būna lokalūs, juos galima pašalinti operuojant ir galima nepertraukiant tęsti gydymą Tafinlar.

Kai kurie Tafinlar vartojantys žmonės gali pastebėti naujas melanomas. Šias melanomas paprastai galima pašalinti operuojant ir galima nepertraukiant tęsti gydymą Tafinlar.

Jūsų gydytojas patikrins Jūsų odą prieš pradėdant vartoti Tafinlar, tada pakartotinai tikrins odą kas mėnesį, kol vartosite šį vaistą, ir dar 6 mėnesius po vaisto vartojimo pabaigos. Tai bus daroma tam, kad būtų galima pastebėti naujus odos vėžio atvejus.

Be to, gydytojas taip pat reguliariai atliks Jūsų galvos, kaklo, burnos, limfmazgių tyrimus ir Jūsų krūtinės ląstos bei skrandžio srities skenavimus (vadinamasis KT skenavimas). Be to, gali būti tiriamas Jūsų kraujas. Tai bus tiriama tam, kad būtų galima pastebėti bet kurį kitą vėžį, įskaitant plokščialąstelinį vėžį, kuris vystosi organizmo viduje. Be to, rekomenduojama atlikti dubens organų tyrimus (moterims) ir tyrimą per tiesiąją žarną prieš ir baigiant gydymą.

Tafinlar vartojimo metu reguliariai apžiūrėkite savo odą

Jeigu pastebėjote kurį nors nurodytą pokytį:

- naujos karpos;
- odos opa arba rausvas guzelis, kuris kraujuoja ir negyja;
- apgamo dydžio ar spalvos pokytis.
➔ Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių simptomų (nesvarbu, ar jie pasireiškė pirmą kartą, ar pasunkėjo), **apie tai kiek galima greičiau pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.**

Odos sutrikimai (išbėrimas) gali atsirasti Tafinlar vartojant kartu su trametinibu. **Pasakykite gydytojui**, jei pastebėjote odos išbėrimą vartojant Tafinlar kartu su trametinibu.

Akių sutrikimai

Pacientams, vartojantiems vien Tafinlar nedažnai (ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) gali pasireikšti akių sutrikimas, vadinamas uveitu, dėl kurio (jeigu negydomas) gali sutrikti regėjimas. Tai gali pasireikšti dažnai (ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, vartojantiems Tafinlar kartu su trametinibu.

Uveitas gali pasireikšti greitai, jo simptomai yra:

- akies paraudimas ir dirginimas;
- neaiškus matymas;
- akies skausmas;
- padidėjęs jautrumas šviesai;
- plaukiojančios dėmės prieš akis.
➔ Jeigu atsirado tokių simptomų, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.**

Tafinlar gali sunkinti akių sutrikimus, jei jo vartojama kartu su trametinibu. Tafinlar vartoti nerekomenduojama, jeigu kada nors buvo užakusi akies vena (tinklainės venos užakimas). Jūsų gydytojas gali patarti išsiriti akis prieš vartojant Tafinlar ir gydymo šiuo vaistu metu. Jūsų gydytojas gali patarti nutraukti Tafinlar vartojimą arba kreiptis į specialistą, jeigu atsiranda regėjimo sutrikimo požymių ar simptomų, įskaitant:

- apakimą;
- akies paraudimą ir dirginimą;
- spalvotų taškų matymą;
- ratilų matymą (neryškių kontūrų aplink objektus matymą);
- neaiškų matymą.
➔ **Jeigu atsirado tokių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.**

Labai svarbu, kad nedelsdami pasakytumėte gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu pasireiškė tokie simptomai, ypač, jeigu akys yra skausmingos, paraudusios ir tai greitai nepraeina. Gydytojui gali tekti paskirti Jums akių ligų gydytojo specialisto konsultaciją, kad būtumėte pilnai ištirti.

Imuninės sistemos sutrikimai

Jeigu tuo pat metu pasireikštų keli simptomai, pvz., karščiavimas, padidėję limfmazgiai, kraujosruvos ar odos išbėrimas, nedelsdami praneškite gydytojui. Tai gali būti ligos, dėl kurios imuninė sistema gamina per daug su infekcijomis kovojančių ląstelių, vadinamų histiocitais ir limfocitais ir galinčių sukelti įvairius simptomus (vadinamos hemofagocitine limfohistiocitoze), požymis; žr. 2 skyrių (dažnis retas).

Galimas šalutinis poveikis pacientams, vartojantiems vien Tafinlar

Šalutiniai poveikiai, kurie Jums gali pasireikšti vartojant tik Tafinlar:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- papiloma (tam tikras odos navikas, kuris paprastai pavojaus nekelia);
- apetito sumažėjimas;
- galvos skausmas;
- kosulys;
- blogavimas (pykinimas), šleikštulys (vėmimas);
- viduriavimas;
- išorinių odos sluoksnių sustorėjimas;
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas;
- išbėrimas;
- delnų, rankų pirštų ar kojų pėdų paraudimas ir patinimas (žr. pirmiau 4 skyriaus poskyrį „Jūsų odos pokyčiai“);
- sąnarių skausmas, raumenų skausmas arba rankų ar pėdų skausmas;
- karščiavimas (žr. 4 skyriaus poskyrį „Karščiavimas“);
- energijos stoka;
- drebulys;
- silpnumo jautimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- poveikis odai, įskaitant odos plokščiųjų ląstelių karcinomą (odos vėžio rūšis), į karpas panašias išaugas, polipus, nekontroliuojamas odos išaugas ar pažeidimus (bazalioma), odos sausmę, odos niežulį ar paraudimą, suragėjusius odos židinius, apsidengusią žvynais ar skilinėjančią odą (aktininė keratozė), odos pažeidimus ir paraudusią odą, padidėjęs odos jautrumas saulei;
- vidurių užkietėjimas;
- į gripą panašus susirgimas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį galima nustatyti kraujo tyrimais

- mažas ar fosfatų (hipofosfatemija) kiekis kraujyje;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiponatremija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- nauja melanoma;
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas);
- akies uždegimas uveitas (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Akių sutrikimai“);
- kasos uždegimas (dėl to pasireiškia labai stiprus pilvo skausmas);
- po oda esančio riebalinio sluoksnio uždegimas (panikulitas);
- inkstų funkcijos sutrikimai, inkstų funkcijos nepakankamumas;
- inkstų uždegimas.

Šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti kartu vartojant Tafinlar ir trametinibo

Jei kartu vartojate Tafinlar ir trametinibo, Jums gali pasireikšti bet kuris prieš tai paminėtas šalutinis poveikis, tačiau jo dažnis gali būti kitoks (didesnis arba mažesnis).

Be to, Jums gali pasireikšti toliau išvardytas **papildomas šalutinis poveikis, susijęs su trametinibo vartojimu** kartu su Tafinlar.

Jei Jums atsiras bet kuris iš šių simptomų (ir jeigu simptomų atsiras pirmą kartą, ir jei jie pasunkės), apie tai kiek įmanoma greičiau pasakykite gydytojui.

Taip pat perskaitykite trametinibo pakuotės lapelį, kur pateikiama išsamios informacijos apie šalutinį poveikį vartojant trametinibo.

Toliau išvardytas šalutinis poveikis, galintis pasireikšti Tafinlar vartojant kartu su trametinibu.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- nosies ir gerklės uždegimas;
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- kraujospūdžio padidėjimas (hipertenzija);
- kraujavimas iš įvairių kūno vietų, kuris gali būti lengvas arba sunkus (hemoragija);
- kosulys;
- pilvo skausmas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- blogavimas (pykinimas), šleikštulys (vėmimas);
- išbėrimas, odos sausmė, niežėjimas, į spuogus panašūs sutrikimai;
- sąnarių skausmas, raumenų skausmas arba plaštakų ar pėdų skausmas;
- raumenų spazmai;
- energijos stoka, silpnumo pojūtis;
- drebulys;
- plaštakų ar pėdų patinimas (periferinė edema);
- karščiavimas;
- į gripą panaši liga.

Labai dažnas šalutinis poveikis, kurį galima nustatyti kraujo tyrimais

- nenormalūs su kepenų veikla susijusių kraujo tyrimų rezultatai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- šlapimo takų infekcija;
- poveikis odai, įskaitant odos infekciją (celiulitą), odos plaukų maišelių uždegimą, odos išbėrimą pūliais pripildytomis pūslelėmis, odos plokščialąstelinę karcinomą (tam tikros rūšies odos vėžį), papilomą (tam tikrą odos naviką, kuris paprastai pavojaus nekelia), į karpas panašias išaugas, padidėjęs odos jautrumas saulei (taip pat žr. 4 skyriaus poskyrį „Odos sutrikimai“);
- dehidracija (mažas vandens arba skysčių kiekis organizme);
- neaiškus matymas, akių sutrikimas, akies uždegimas (uveitas);
- kraujo išstūmimo iš širdies veiksmingumo sumažėjimas;
- žemas kraujospūdis (hipotenzija);
- lokalus audinių patinimas;
- dusulys;
- burnos džiūvimas;
- burnos skausmas ar burnos opos, gleivinės uždegimas;
- į spuogus panašūs sutrikimai;
- išorinio odos sluoksnio sustorėjimas (hiperkeratozė), suragėję odos židiniai, apsidengę žvynais ar skilinėjanti oda (aktininė keratozė), skeldėjanti ar skilinėjanti oda,
- padidėjęs prakaitavimas, naktinis prakaitavimas;
- neįprastas plaukų slinkimas arba retėjimas;
- paraudę, skausmingos rankos ir kojos;
- poodžio riebalų uždegimas (panikulitas);
- gleivinės uždegimas;
- veido patinimas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį galima nustatyti kraujo tyrimais

- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis;
- raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (mažakraujystė), trombocitų (kraujui krešėti padedančių ląstelių) kiekio sumažėjimas kraujyje ir tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (leukopenija);
- mažas natrio (hiponatremija) ar fosfatų (hipofosfatemija) kiekis kraujyje;
- cukraus kiekio kraujyje padidėjimas;
- kreatinfosfokinazės (fermento, kurio daugiausia randama širdyje, smegenyse ir skeleto raumenyse) kiekio padidėjimas;
- tam tikrų kepenyse susidarantių medžiagų (fermentų) kiekio padidėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- nauja odos vėžio forma (melanoma);
- odos polipai;
- alerginės reakcijos (padidėjęs jautrumas);
- akių pokyčiai, įskaitant skysčių nutekėjimo sukeltą akies patinimą (chorioretinopatiją), šviesai jautraus užpakalinio akies sluoksnio (tinklainės) atsidalijimą nuo palaikančių sluoksnių (tinklainės atšoka) bei srities aplink akis patinimą;
- mažesnis nei normalus širdies susitraukimų dažnis ir (arba) širdies ritmo suretėjimas;
- plaučių uždegimas (pneumonitas);
- kasos uždegimas;
- žarnyno uždegimas (kolitas);
- inkstų nepakankamumas;
- inkstų uždegimas;
- uždegiminė liga, daugiausia pažeidžianti odą, plaučius, akis ir limfmazgius (sarkoidozė).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- skrandžio ar žarnyno skylė (perforacija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- širdies raumens uždegimas (miokarditas), kuris gali sukelti dusulį, karščiavimą, smarkų širdies plakimą ir krūtinės skausmą;
- paveikta uždegimo, besilupanti oda (eksfoliacinis dermatitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tafinlar

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir kartono dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tafinlar sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra dabrafenibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra toks dabrafenibo mesilato kiekis, kuris atitinka 50 mg arba 75 mg dabrafenibo.
- Pagalbinės medžiagos yra: mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas, koloidinis silicio dioksidas, raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171) ir hipromeliozė (E464). Be to, ant kapsulių yra užrašas juodu rašalu, kuriame yra juodojo geležies oksido (E172), šelako ir propilenglikolio.

Tafinlar išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tafinlar 50 mg kietosios kapsulės yra nepermatomos tamsiai raudonos spalvos su užrašu „GS TEW“ ir „50 mg“.

Tafinlar 75 mg kietosios kapsulės yra nepermatomos tamsiai rožinės spalvos su užrašu „GS LHF“ ir „75 mg“.

Tiekiami nepermatomi, baltos spalvos buteliukai su srieginiu plastiko uždoriu.

Be to, buteliukuose yra silikagelio sausiklis mažoje cilindro formos talpyklėje. Sausiklį reikia laikyti buteliuke, jo negalima valgyti.

Tafinlar 50 mg ir 75 mg kietosios kapsulės tiekiamos pakuotėmis, kuriose yra 28 arba 120 kapsulių. Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharma GmbH

RoonstraÙe 25
D-90429 Nėrnberg
Vokietija

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Ispanija

Jeigu apie ŗį vaistą norite suŗinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgiė/Belgique/Belgien

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

Бългaria

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.