

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 50 mg dabrafeniba (*dabrafenibum*).

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 75 mg dabrafeniba (*dabrafenibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas kapsulas tumši sarkanā krāsā, aptuveni 18 mm garas, uz kapsulas apvalka uzdruka “GS TEW” un “50 mg”.

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

Necaurspīdīgas kapsulas tumši rozā krāsā, aptuveni 19 mm garas, uz kapsulas apvalka uzdruka “GS LHF” un “75 mg”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Melanoma

Dabrafenibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu indicēts pieaugušu pacientu, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Melanomas adjuvanta terapija

Dabrafenibs, lietojot kombinācijā ar trametinibu, indicēts adjuvantai ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar BRAF mutācijas pozitīvu III pakāpes melanomu, pēc pilnīgas tās rezekcijas.

Nesīkšūnu plaušu vēzis (NSCLC – non-small cell lung cancer)

Dabrafenibs, lietojot kombinācijā ar trametinibu, indicēts pieaugušu pacientu, kuriem ir progresējošs nesīkšūnu plaušu vēzis ar BRAF V600 mutāciju, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar dabrafenibu jāuzsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pirms dabrafeniba lietošanas, izmantojot apstiprinātu testa metodi, ir jānosaka, vai audzējam ir BRAF V600 mutācija.

Dabrafeniba efektivitāte un drošums pacientiem ar savvaļas tipa BRAF melanomu vai savvaļas tipa BRAF NSCLC nav pierādīts. Tādēļ dabrafenibu nedrīkst lietot pacientiem ar savvaļas tipa BRAF melanomu vai savvaļas tipa BRAF NSCLC (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā dabrafeniba deva, lietojot vai nu monoterapijā, vai kombinācijā ar trametinibu, ir 150 mg (divas 75 mg kapsulas) divas reizes dienā (kas atbilst kopējai dienas devai 300 mg). Ieteicamā trametiniba deva, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, ir 2 mg vienu reizi dienā.

Ārstēšanas ilgums

Ārstēšana jāturpina, līdz pacients vairs negūst labumu vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte (skatīt 2. tabulu). Adjuvantas melanomas gadījumā pacienti jāārstē 12 mēnešus, ja vien nerodas slimības recidīvs vai nepieņemama toksicitāte.

Izlaistas devas

Ja dabrafeniba deva ir izlaista, to nedrīkst lietot, ja līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 6 stundām.

Ja trametiniba deva ir izlaista, dabrafenibu lietojot kombinācijā ar trametinibu, trametiniba devu drīkst lietot tikai tad, ja līdz nākamās plānotās devas lietošanas laikam ir vairāk nekā 12 stundas.

Devas pielāgošana

Lai efektīvi pielāgotu devas, ir pieejami divi dabrafeniba kapsulu stiprumi - 50 mg un 75 mg.

Saistībā ar nevēlamām blakusparādībām var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana, devas samazināšana vai ārstēšanas izbeigšana (skatīt 1. un 2. tabulu).

Ja pacientam rodas tādas nevēlamas blakusparādības kā ādas plakanšūnu vēzis (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) vai jauna primāra melanoma, devas maiņa vai zāļu lietošanas pārtraukšana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana uveīta gadījumā nav nepieciešama tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja uveīts nereaģē uz lokālu okulāru terapiju, dabrafeniba lietošana jāpārtrauc līdz acu iekaisuma izzušanai. Tad dabrafenibu atsāk lietot, samazinot devu par vienu devas līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Informācija par ieteicamajiem devu līmeņu pazeminājumiem un ieteikumi par devas pielāgošanu ir sniegti attiecīgi 1. un 2. tabulā.

1. tabula Ieteicamie devu līmeņu pazeminājumi

Devas līmenis	Dabrafeniba deva, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu	Trametiniba deva,* tikai lietojot kombinācijā ar dabrafenibu
Sācumdeva	150 mg divas reizes dienā	2 mg vienu reizi dienā
Pirmā devas samazināšana	100 mg divas reizes dienā	1,5 mg vienu reizi dienā
Otrās devas samazināšana	75 mg divas reizes dienā	1 mg vienu reizi dienā
Trešās devas samazināšana	50 mg divas reizes dienā	1 mg vienu reizi dienā
Dabrafeniba devas pielāgošana zem 50 mg divas reizes dienā nav ieteicama, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu. Trametiniba devas pielāgošana zem 1 mg vienu reizi dienā nav ieteicama, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu.		

* Devu lietošanas norādījumus, ārstējot ar trametinibu monoterapijā, lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstā - devas un lietošanas veids

2. tabula Devas pielāgošanas shēma, pamatojoties uz jebkādu nevēlamo blakusparādību (NBP) pakāpi (izņemot drudzis)

Pakāpe (CTC-AE)*	Ieteicamā dabrafeniba devas pielāgošana Lietojo monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu
1. pakāpe vai 2. pakāpe (panesama)	Turpināt ārstēšanu un novērot atbilstoši klīniskajām indikācijām.
2. pakāpe (nepanesama) vai 3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni.
4. pakāpe	Izbeigt ārstēšanu pavisam vai pārtraukt, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni.

*Klīnisko nevēlamo blakusparādību intensitāte, klasificējot pēc Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTC-AE*), 4.0 red.

Ja personas nevēlamās blakusparādības tiek efektīvi kontrolētas, var apsvērt devas atkārtotu kāpināšanu ar tādiem pašiem dozēšanas soļiem kā devas samazināšanas gadījumā. Dabrafeniba deva nedrīkst pārsniegt 150 mg divas reizes dienā.

Drudzis

Ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$, terapija jāpārtrauc (dabrafenibu lietojot monoterapijā, gan arī dabrafenibu lietojot kombinācijā ar trametinibu). Atkārtotās gadījumā terapiju var pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pretdrudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pretdrudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Pacienti jānovērtē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi un, ja nepieciešams, jāārstē saskaņā ar vietējo praksi (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dabrafeniba vai dabrafeniba kombinācijā ar trametinibulietošana jāatsāk, ja pacientam vismaz 24 stundas nav simptomu, vai nu (1) ar tādu pašu devas līmeni, vai arī (2) par vienu devas līmeni jāsamazina, ja drudzis atkārtojas un/vai pievienojas citi smagi simptomi, tostarp dehidratācija, hipotensija vai nieru mazspēja.

Ja rodas ar ārstēšanu saistīta toksicitāte, dabrafenibu lietojot kombinācijā ar trametinibu, abos terapijas virzienos var būt nepieciešama devas samazināšana, ārstēšanas pārtraukšana vai ārstēšanas izbeigšana. Izņēmumi, kad ir nepieciešamas devu izmaiņas tikai vienā no šiem abiem terapijas virzieniem, ir sīkāk aprakstīti turpmāk saistībā ar uveītu, ar RAS mutāciju pozitīviem ne-ādas ļaundabīgiem audzējiem (galvenokārt saistītu ar dabrafeniba lietošanu), kreisā kambara izsviedes frakcijas (LVEF) samazināšanos, tīklenes vēnu oklūziju (TVO), tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanos (TPEA) un intersticiālu plaušu slimību (IPS)/pneimonītu (galvenokārt saistītu ar trametiniba lietošanu).

Devas izmaiņu izņēmumi (ja tikai vienā no abiem terapijas virzieniem tiek samazināta deva) atsevišķu blakusparādību gadījumā

Uveīts

Devu izmaiņas uveīta gadījumā nav nepieciešamas tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja uveīta gadījumā nav atbildes reakcijas pret lokālu acu terapiju, jāpārtrauc dabrafeniba lietošana līdz acu iekaisuma simptomu izzušanai un pēc tam jāatsāk dabrafeniba lietošana, to samazinot par vienu devas līmeni. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

RAS mutāciju pozitīvi ne-ādas ļaundabīgi audzēji

Pirms turpināt ārstēšanu ar dabrafenibu pacientiem, kuriem ir ne-ādas ļaundabīgi audzēji ar RAS mutāciju, jāapsver priekšrocības un riski. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas.

Kreisā kambara izsviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Ja dabrafenibs tiek lietots kombinācijā ar trametinibu un absolūtā KKIF samazināšanās par > 10 % salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem un izsviedes frakcija ir mazāka par iestādē noteikto normas apakšējo robežu (NAR), lūdzam skatiet trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.2. apakšpunktu) trametiniba devas pielāgošanas norādījumus. Trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, ja to lieto kopā ar dabrafenibu.

Tīklenes vēnas oklūzija (TVO) un tīklenes pigmenta epitēlija atslāņošanās (TPEA)

Ja pacienti jebkurā brīdī trametiniba un dabrafeniba kombinētās terapijas laikā ziņo par jauniem redzes traucējumiem, piemēram, samazinātu centrālo redzi, neskaidru redzi vai redzes zudumu, lūdzam skatiet trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.2. apakšpunktu) trametiniba devas pielāgošanas norādījumus. Dabrafeniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, ja to lieto kopā ar trametinibu apstiprinātos RVO un RPED gadījumos.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Pacientiem, kas ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, un par kuriem ir aizdomas, ka varētu būt IPS vai pneimonīts, tai skaitā pacientiem, kuriem ir jauni vai progresējoši pulmonāli simptomi un atrades, tai skaitā klepus, aizdusa, hipoksija, izsvīdums pleirā vai infiltrāti, līdz klīnisko izmeklējumu rezultātu noskaidrošanai, lūdzam skatiet trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.2. apakšpunktu) trametiniba devas pielāgošanas norādījumus. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, dabrafeniba devas izmaiņas IPS vai pneimonīta gadījumā nav nepieciešamas.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami, un iespējamo nepieciešamību pēc devas pielāgošanas nevar noteikt (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem dabrafenibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu, jālieto piesardzīgi.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par indivīdiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami, un iespējamo nepieciešamību pēc devas pielāgošanas nevar noteikt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Metabolisms aknās un izdalīšanās ar žulti ir primārais dabrafeniba un tā metabolītu eliminācijas ceļš, un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem var būt pastiprināta šo zāļu iedarbība. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem dabrafenibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinību, jālieto piesardzīgi.

Īpašas populācijas

Pacienti, kuri nepieder baltajai rasei

Dabrafeniba drošuma un efektivitātes dati pacientiem, kuri nepieder baltajai rasei, ir ierobežoti. Populācijas farmakokinētikas analīze uzrādīja, ka aziātu un baltās rases pacientiem dabrafeniba farmakokinētikas atšķirības nav nozīmīgas. Aziātu izcelsmes pacientiem dabrafeniba devas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem, sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Dabrafeniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem (< 18 gadi), līdz šim nav pierādīta. Klīniskie dati nav pieejami. Pētījumos ar jauniem dzīvniekiem ir novērotas dabrafeniba nevēlamās blakusparādības, kādas nav novērotas pieaugušiem dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tafinlar paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas kopā ar ūdeni. Dabrafeniba ķīmiskās nestabilitātes dēļ tās nedrīkst košļāt vai sasmalcināt, kā arī nedrīkst sajaukt ar ēdienu vai šķidrumiem.

Dabrafeniba devu ieteicams lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā, starp devām ieturot aptuveni 12 stundu intervālu. Dabrafenību un trametinību lietojot kombinācijā, trametinība deva jālieto vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā vienlaicīgi ar dabrafeniba rīta devu vai vakara devu.

Dabrafenibs jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēdienreizes.

Ja pacientam pēc dabrafeniba lietošanas ir vemšana, zāļu devu nedrīkst lietot atkārtoti, un jālieto nākamā plānotā deva.

Lūdzam, skatīt trametiniba zāļu aprakstu par lietošanas veidu, parakstot to kombinācijā ar dabrafenību.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dabrafenību lietojot kombinācijā ar trametinību, pirms ārstēšanas uzsākšanas jāizlasa informācija trametiniba zāļu aprakstā. Lai iegūtu papildu informāciju par brīdinājumiem un piesardzību lietošanā, kas saistīta ar trametiniba terapiju, lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstu.

BRAF V600 noteikšana

Dabrafeniba efektivitāte un drošums pacientiem ar savvaļas tipa BRAF melanomu vai savvaļas tipa BRAF NSCLC nav pierādīta, tādēļ dabrafenību nedrīkst lietot pacientiem ar savvaļas tipa BRAF melanomu vai savvaļas tipa BRAF NSCLC (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Dabrafeniba un trametiniba kombinācija pacientiem ar melanomu, kuriem slimība ir progresējusi BRAF inhibitoru terapijas laikā

Ir ierobežoti dati par pacientiem, kuri lietojuši dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu un kuriem slimība ir progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitoru terapijas laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šie dati uzrāda, ka šiem pacientiem kombinācijas efektivitāte būs zemāka (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādējādi pirms terapijas ar šo iepriekšējo BRAF inhibitoru kombināciju ārstētajā populācijā jāapsver citas ārstēšanas iespējas. Ārstēšanas secība pēc slimības progresēšanas iepriekšējās BRAF inhibitoru terapijas nav noteikta.

Jauni ļaundabīgie audzēji

Dabrafenibu lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu, var rasties jauni ļaundabīgie audzēji - gan ādas, gan ne-ādas audzēji.

Ādas ļaundabīgie audzēji

Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC)

Ir ziņots par ādas plakanšūnu karcinomas (cuSCC) gadījumiem (ieskaitot keratoakantomu) pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). III fāzes pētījumos MEK115306 un MEK116513 pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu cuSCC novērots 10 % (22/211) pacientu, kas saņēma dabrafenibu monoterapijā un attiecīgi 18 % (63/349) pacientu, kas saņēma vemurafenibu monoterapijā. Integrētajā drošuma populācijā, ko veidoja pacienti ar melanomu un progresējošu NSCLC, cuSCC radās 2 % (19/1076) pacientu, kas saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Vidējais laiks līdz pirmā cuSCC rašanās diagnozei MEK115306 pētījumā bija 223 dienas (robežās no 56 līdz 510 dienām) kombinētās terapijas grupā un 60 dienas (robežās no 9 līdz 653 dienām) dabrafeniba monoterapijas grupā. Melnomas adjuvantas terapijas III fāzes pētījumā BRF115532 (COMBI-AD) 1% (6/435) pacientu, kas saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, salīdzinājumā ar 1% (5/432) pacientu, kas saņēma placebo, attīstījās cuSCC. Laika mediāna līdz cuSCC pirmo pazīmju parādīšanās brīdim adjuvantas terapijas pētījumā bija aptuveni 18 nedēļas kombinētās terapijas grupā un 33 nedēļas placebo grupā.

Pirms dabrafeniba terapijas uzsākšanas, kā arī reizi mēnesī visā ārstēšanas laikā un vēl līdz sešiem mēnešiem pēc ārstēšanas, ieteicams veikt ādas izmeklēšanu, lai konstatētu, vai nav radies cuSCC. Kontrole jāturpina vēl 6 mēnešus pēc dabrafeniba lietošanas beigām vai līdz citas pretaudzēju terapijas uzsākšanai.

cuSCC gadījumā jāveic dermatoloģiska ekscīzija un dabrafeniba terapija vai, ja tiek lietota dabrafeniba un trametiniba kombinācija, jāturpina bez devas pielāgošanas. Pacientiem jānodrošina norādījumi nekavējoties informēt ārstu, ja rodas jebkādi jauni bojājumi.

Jauna primāra melanoma

Klīniskajos pētījumos ziņots par jaunas primāras melanomas gadījumiem pacientiem, kas ārstēti ar dabrafenibu. Nerezecējamās vai metastātiskās melanomas klīniskajos pētījumos šie gadījumi tika identificēti pirmo 5 terapijas mēnešu laikā, lietojot dabrafenibu monoterapijā. Jaunas primāras melanomas gadījumos var veikt ekscīziju un nav nepieciešama ārstēšanas pielāgošana. Ādas bojājumi jākontrolē, kā aprakstīts iepriekš apakšpunktā par cuSCC.

Ļaundabīgie audzēji (ne ādas)

In vitro eksperimentos pierādīta paradoksāla mitogēnu aktivētās proteīnkināzes (MAP kināzes) signālceļa aktivācija BRAF savvaļas tipa šūnās ar RAS mutācijām, kad tās tika pakļautas BRAF inhibitoru iedarbībai. Tas var būt par iemeslu paaugstinātam ļaundabīgu slimību (ne ādas) riskam dabrafeniba iedarbības gadījumā personām ar RAS mutācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ir novēroti ar RAS saistīti ļaundabīgi audzēji, lietojot gan citu BRAF inhibitoru (hroniska mielomonoleikoze un galvas un kakla (ne ādas) SCC), gan dabrafenibu monoterapijā (aizkuņģa dziedzerā adenokarcinoma, žultsvadu adenokarcinoma), gan dabrafenibu kombinācijā ar MEK inhibitoru trametinibu (kolorektāls vēzis, aizkuņģa dziedzerā vēzis).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacientiem jāizmeklē galva un kakls, vismaz vizuāli apskatot mutes gļotādu un izpalpējot limfmezglus, kā arī veicot krūšu kurvja/vēdera dobuma datortomogrāfisku (DT) skenēšanu. Ārstēšanas laikā pacienti jākontrolē klīniski atbilstošā veidā, kas var ietvert galvas un kakla izmeklēšanu ik pēc trīs mēnešiem un krūšu kurvja/vēdera dobuma DT skenēšanu ik pēc sešiem mēnešiem. Taisnās zarnas un iegurņa izmeklēšana ieteicama pirms ārstēšanas un tās beigās vai tad, kad klīniski nepieciešams. Atbilstoši klīniskai nepieciešamībai jāpārbauda pilna asins aina un asins ķīmiskais sastāvs.

Ieguvumi un riski ir jāapsver pirms dabrafeniba lietošanas pacientiem ar iepriekšēju vai esošu audzēju, kas saistīts ar RAS mutācijām. Trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, to lietojot kopā ar dabrafenibu.

Pēc dabrafeniba lietošanas pārtraukšanas pārbaudes (ne ādas) sekundāru/recidivējošu ļaundabīgu audzēju atklāšanai jāturpina līdz sešiem mēnešiem ilgi vai līdz citas pretaudzēju terapijas uzsākšanai. Patoloģiskās atrades gadījumā jārikojas atbilstoši klīniskai praksei.

Asiņošana

Asiņošanas gadījumi, tai skaitā apjomīga asiņošana un hemorāģijas ar letālu iznākumu, ir radušies pacientiem, kuri lietojuši trametiniba un dabrafeniba kombinēto terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lūdzam papildu informāciju skatīt trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

Klīniskajos pētījumos ir ziņots par oftalmoloģiskām reakcijām, tai skaitā uveītu, iridociklītu un irītu pacientiem, kas ārstēti ar dabrafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu. Regulāri jākontrolē, vai pacientiem terapijas laikā nerodas ar redzi saistītas pazīmes un simptomi (piemēram, redzes pārmaiņas, fotofobija un sāpes acīs).

Devas pielāgošana uveīta gadījumā nav nepieciešama tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja uveīts nereaģē uz lokālu okulāru terapiju, dabrafeniba lietošana jāpārtrauc līdz acu iekaisuma izzušanai. Tad dabrafenibu atsāk lietot, samazinot devu par vienu devas līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trametiniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, to lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, ja diagnosticēts uveīts.

Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, var rasties TPEA un TVO. Lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dabrafeniba devas izmaiņas nav nepieciešamas, to lietojot kombinācijā ar trametinibu, ja diagnosticētas TVO vai TPEA.

Drudzis

Par drudzi ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot dabrafenibu monoterapijā un kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos 1 % pacientu, kas lietoja dabrafenibu monoterapijā, konstatēti būtiska neinfekcioza drudža gadījumi, ko definēja kā drudzi, kuru pavādīja stipri drebuļi, dehidratācija, hipotensija un/vai akūta prerenālas izcelsmes nieru mazspēja indivīdiem ar normāliem sākotnējiem nieru darbības rādītājiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādi būtiska neinfekcioza drudža gadījumi parasti sākās pirmā dabrafeniba monoterapijas lietošanas mēneša laikā. Pacienti, kuriem bija būtisks neinfekciозs drudzis, labi reaģēja uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai devas samazināšanu un atbalsta aprūpi.

Drudža biežums un smagums ir palielināts kombinētās terapijas gadījumā. MEK115306 pētījumā pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu, kombinētās terapijas grupā par drudzi tika ziņots 57 % (119/209) pacientu ar 7 % 3. pakāpes, salīdzinot ar dabrafeniba monoterapijas grupu, kurā par drudzi ziņots 33 % (69/211) pacientu, 2 % 3. pakāpes. II fāzes pētījumā BRF113928 pacientiem ar progresējošu NSCLC drudža sastopamība un smaguma pakāpe nedaudz palielinājās, kad dabrafenibu lietoja kombinācijā ar trametinibu (48 %, 3 % 3. pakāpes), salīdzinot ar dabrafeniba monoterapiju (39 %, 2 % 3. pakāpes). Melnomas adjuvantas terapijas III fāzes pētījumā BRF115532 (COMBI-AD) drudža biežums un smagums bija lielāks grupā, kas saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (67%; 6% 3/4 pakāpe), salīdzinot ar placebo grupu (15%; <1% 3. pakāpe).

Pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu, kuri saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu un kuriem parādījās drudzis, aptuveni puse no pirmreizējā drudža gadījumiem bija pirmā terapijas mēneša laikā, un aptuveni vienai trešdaļai pacientu bija 3 vai vairāk gadījumu.

Terapija (dabrafenibu lietojot monoterapijā, gan arī dabrafenibu lietojot kombinācijā ar trametinibu) jāpārtrauc, ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (skatīt 5.1. apakšpunktu). Atkārtošanās gadījumā terapiju var pārtraukt arī pie pirmajiem drudža simptomiem. Jāuzsāk ārstēšana ar pretdrudža līdzekļiem, piemēram, ibuprofēnu vai acetaminofēnu/paracetamolu. Perorālo kortikosteroīdu lietošana jāapsver gadījumos, kad pretdrudža līdzekļu iedarbība ir nepietiekama. Jānovērtē, vai pacientiem nav infekcijas pazīmju un simptomu. Terapiju var atsākt pēc drudža izzušanas. Ja drudzis ir saistīts ar citām smagām pazīmēm vai simptomiem, terapiju atsāk pēc drudža izzušanas un atbilstoši klīniskajiem apstākļiem, lietojot samazinātā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

KKIF samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

Ziņots, ka dabrafenibs kombinācijā ar trametinibu samazina KKIF (skatīt 4.8. apakšpunktu). Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dabrafeniba devas pielāgošana, ja to lieto kopā ar trametinibu, nav nepieciešama.

Nieru mazspēja

Pacientiem, kuri lietoja dabrafenibu monoterapijā, nieru mazspēja ir identificēta < 1 % pacientu, un ≤ 1 % pacientu, kuri lietoja dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Novērotie gadījumi parasti bija saistīti ar drudzi un dehidratāciju un pacientiem bija laba atbildes reakcija uz devas pārtraukšanu un vispārējiem atbalsta pasākumiem. Ir ziņots par granulomatozo nefrītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Terapijas laikā pacientiem regulāri jākontrolē kreatinīna līmenis serumā. Ja kreatinīna līmenis paaugstinās, dabrafeniba lietošana atbilstoši klīniskajiem apstākļiem jāpārtrauc. Dabrafeniba lietošana pacientiem ar nieru mazspēju (kreatinīns noteikts $> 1,5 \times \text{ANR}$) nav pētīta, tāpēc lietojot šajos gadījumos jāievēro piesardzība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ar aknām saistītas blakusparādības

Dabrafeniba klīniskajos pētījumos, lietojot to monoterapijā un kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu), ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar aknām. Pacientiem, kurus ārstē ar dabrafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu, pirmos 6 trametiniba terapijas mēnešus ieteicams ik pēc četrām nedēļām noteikt aknu darbības rādītājus. Atkarībā no klīniskajām indikācijām aknu rādītāju kontroli var turpināt arī vēlāk. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstā.

Hipertensija

Saistībā ar dabrafeniba lietošanu kombinācijā ar trametinibu, ir ziņots par asinsspiediena paaugstināšanos pacientiem ar iepriekš bijušu hipertensiju vai bez tās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstā.

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

Klīniskajos pētījumos, kuros pētīta dabrafeniba lietošana kombinācijā ar trametinibu, ir ziņots par IPS vai pneimonītu. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā. Ja dabrafenibs tiek lietots kombinācijā ar trametinibu, tad terapiju ar dabrafenību var turpināt tādā pašā devā.

Izsitumi

Izsitumi novēroti aptuveni 24 % pacientu klīniskajos pētījumos, lietojot dabrafenību kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes, un to dēļ nebija nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana. Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Rabdomiolīze

Ziņots, ka pacientiem, kuri lietoja dabrafenību kombinācijā ar trametinibu, ir radusies rabdomiolīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Pankreatīts

Ir ziņots par pankreatītu, kas radies nerezecējamas vai metastātiskas melanomas klīniskajos pētījumos < 1 % pacientu, kurus ārstēja ar dabrafenību, lietojot to monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu, un apmēram 4 % pacientu, kurus ārstēja ar dabrafenību, to lietojot kombinācijā ar trametinibu, NSCLC klīniskajos pētījumos. Viens no šiem gadījumiem radās pirmajā dabrafeniba lietošanas dienā metastātiskas melanomas pacientam un recidivēja, uzsākot atkārtotu zāļu lietošanu samazinātā devā. Melnomas pētījuma adjuvantā terapijā par pankreatītu ziņoja <1% (1/435) pacientu, kas saņēma dabrafenību kombinācijā ar trametinibu, un neviens gadījums netika ziņots placebo grupā. Neizskaidrojamo vēdersāpju gadījumā steidzami jāveic izmeklēšana, iekļaujot amilāzes un lipāzes koncentrācijas serumā mērījumus. Atsākot dabrafeniba lietošanu pēc pankreatīta epizodes, pacienti rūpīgi jānovēro.

Dziļo vēnu tromboze/Plaušu embolija

Plaušu embolija vai dziļo vēnu tromboze var rasties, ja dabrafenibs tiek lietots kombinācijā ar trametinibu. Ja pacientiem attīstās plaušu embolijas vai dziļo vēnu trombozes simptomi, piemēram, elpas trūkums, sāpes krūškurvī, roku vai kāju tūska, viņiem nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Dzīvību apdraudošas plaušu embolijas gadījumā trametiniba lietošana jāizbeidz pavisam.

Smagas ādas blakusparādības

Ārstēšanās laikā ar dabrafeniba/ trametiniba kombinēto terapiju, ziņots par smagām ādas blakusparādībām (SCARs – *severe cutaneous adverse reactions*), tostarp Stīvensa-Džonsona sindromu un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS - *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), kas var būt dzīvību apdraudoša vai letāla. Pirms ārstēšanas uzsākšanas pacienti jābrīdina par pazīmēm un simptomiem, un rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas ādas blakusparādības. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par SCAR, dabrafeniba un trametiniba lietošana jāpārtrauc.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuri lieto trametinību monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenību, ziņots par kolītu un kuņģa-zarnu trakta perforāciju, tajā skaitā letāliem iznākumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lūdzam papildu informāciju skatīt trametinība zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sarkoidoze

Ziņots par sarkoidozes gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar dabrafenību kombinācijā ar trametinību, kas galvenokārt skāra ādu, plaušas, acis un limfmezglus. Vairumā gadījumu ārstēšana ar dabrafenību un trametinību tika turpināta. Ja diagnosticēta sarkoidoze, jāapsver atbilstoša ārstēšana. Ir svarīgi neinterpretēt sarkoidozi kā slimības progresēšanu.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenību kombinācijā ar trametinību, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Lietojot dabrafenību kombinācijā ar trametinību, jāievēro piesardzība. Ja HLH tiek apstiprināta, dabrafenība un trametinība lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Citu zāļu ietekme uz dabrafenību

Dabrafenibs ir CYP2C8 un CYP3A4 substrāts. Kad vien iespējams, jāizvairās no spēcīgu šo enzīmu inducētāju lietošanas, jo tie var samazināt dabrafenība efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dabrafenība ietekme uz citām zālēm

Dabrafenibs ir metabolizējošo enzīmu inducētājs, kā rezultātā var zust daudzu tradicionāli lietotu zāļu efektivitāte (piemērus skatīt 4.5. apakšpunktā). Tādēļ, uzsākot ārstēšanu ar dabrafenību, ieteicams pārskatīt lietotās zāles. Ja vien nav iespējama efektivitātes kontrole un devu pielāgošana, no dabrafenība un tādu zāļu, kuras ir jutīgi noteikto metabolizējošo enzīmu vai transportētāju substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu), vienlaicīgas lietošanas parasti ir jāizvairās.

Lietojot dabrafenību vienlaicīgi ar varfarīnu, samazinās varfarīna iedarbība. Lietojot dabrafenību vienlaicīgi ar varfarīnu un pārtraucot dabrafenība lietošanu, jāievēro piesardzība, un ieteicams papildus kontrolēt Starptautisko standartizēto koeficientu (*International Normalised Ratio*, INR) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot dabrafenību vienlaicīgi ar digoksīnu, var samazināties digoksīna iedarbība. Lietojot digoksīnu (transportvielas substrātu) vienlaicīgi ar dabrafenību un pārtraucot dabrafenība lietošanu, jāievēro piesardzība, un ieteicama digoksīna papildus kontrole (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz dabrafenību

Dabrafenibs ir metabolizējošo enzīmu CYP2C8 un CYP3A4 substrāts, savukārt aktīvie metabolīti hidroksidabrafenibs un demetildabrafenibs ir CYP3A4 substrāti. Tādēļ zāles, kuras ir spēcīgi CYP2C8 vai CYP3A4 inhibitori vai inducētāji, varētu attiecīgi paaugstināt vai pazemināt dabrafenība koncentrāciju. Kad vien iespējams, dabrafenība lietošanas laikā jāapsver alternatīvu līdzekļu izmantošana. Ja vienlaicīgi ar dabrafenību tiek lietoti spēcīgi inhibitori (piemēram, ketokonazols, gemfibrozils, nefazodons, klaritromicīns, ritonavīrs, sakvinavīrs, telitromicīns, itrakonazols, vorikonazols, posakonazols, atazanavīrs), jāievēro piesardzība. Jāizvairās no dabrafenība un spēcīgu CYP2C8 vai CYP3A4 inducētāju (piemēram, rifampicīna, fenitoīna, karbamazepīna, fenobarbitāla vai divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*)) vienlaicīgas lietošanas.

Ketokonazola (CYP3A4 inhibitora) lietošana pa 400 mg reizi dienā kopā ar dabrafenibu pa 75 mg divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba AUC palielināšanos par 71% un dabrafeniba C_{max} palielināšanos par 33 %, salīdzinot ar dabrafeniba viena paša lietošanu pa 75 mg divas reizes dienā. Vienlaicīga lietošana izraisīja hidroksi- un dezmetil-dabrafeniba AUC palielināšanos (palielinājums par attiecīgi 82 % un 68 %). Tika konstatēta arī karboksi-dabrafeniba AUC samazināšanās par 16 %.

Gemfibrozila (CYP2C8 inhibitora) lietošana pa 600 mg divas reizes dienā kopā ar dabrafenibu pa 75 mg divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba AUC palielināšanos par 47 %, bet nemainīja dabrafeniba C_{max} , salīdzinot ar dabrafeniba viena paša lietošanu pa 75 mg divas reizes dienā. Gemfibrozilam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz dabrafeniba metabolītu sistēmisko kopējo iedarbību (≤ 13 %).

Rifampīna (CYP3A4/CYP2C8 induktors) lietošana pa 600 mg vienu reizi dienā kopā ar dabrafenibu pa 150 mg divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba atkārtotu devu C_{max} (27%) un AUC (34%) pazemināšanos. Atbilstošas izmaiņas hidroksidabrafeniba AUC nenovēroja. Bija karboksidabrafeniba AUC paaugstināšanās par 73% un desmetildabrafeniba AUC pazemināšanās par 30%.

Atkārtota dabrafeniba lietošana pa 150 mg divas reizes dienā vienlaicīgi ar pH paaugstinošām zālēm rabeprazolu pa 40 mg vienu reizi dienā, izraisīja AUC pazemināšanos par 3% un dabrafeniba C_{max} pazemināšanos par 12%. Uzskata, ka šīs dabrafeniba AUC un C_{max} izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Nav sagaidāms, ka augšējā kuņģa-zarnu trakta pH līmeni ietekmējošas zāles (piem., protonu sūkņa inhibitori, H_2 receptoru antagonisti, antacīdi) samazinātu dabrafeniba biopieejamību.

Dabrafeniba ietekme uz citām zālēm

Dabrafenibs ir enzīmu inducētājs un pastiprina zāles metabolizējošo enzīmu, tai skaitā CYP3A4, CYP2Cs un CYP2B6, sintēzi, un var pastiprināt transportētāju sintēzi. Tā rezultātā pazeminās šo enzīmu metabolizēto zāļu koncentrācija plazmā un var tikt ietekmētas dažas transportētās zāļu vielas. Koncentrācijas plazmā pazemināšanās var izraisīt arī šo zāļu klīniskās iedarbības zudumu vai samazināšanos. Ir arī risks, ka varētu pastiprināti veidoties šādu zāļu aktīvie metabolīti. Varētu tikt inducēti tādi enzīmi kā CYP3A aknās un zarnu traktā, kā arī CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un UGT (enzīmi, kas katalizē konjugāciju ar glikuronīdu). Var tikt inducēts arī transporta proteīns Pgp un arī citi transportētāji, piemēram, MRP-2. OATP1B1/1B3 un BCRP indukcija nav ticama, ņemot vērā klīniskā pētījuma ar rosuvastatīnu novērojumus.

In vitro dabrafenibs izraisīja no devas atkarīgu CYP2B6 un CYP3A4 daudzuma pieaugumu. Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā, ja vienlaicīgi lietoja atkārtotas dabrafeniba devas, iekšķīgi lietota midazolāma (CYP3A4 substrāts) C_{max} un AUC samazinājās attiecīgi par 47 % un 65 %.

Lietojot dabrafenibu pa 150 mg divas reizes dienā un varfarīnu, S- un R-varfarīna AUC samazinājās par 37 % un 33 %, attiecīgi salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. S- un R-varfarīna C_{max} palielinājās par 18 % un 19 %.

Paredzama mijiedarbība ar daudzām zālēm, kuras tiek eliminētas metabolisma vai aktīva transporta ceļā. Ja to radītais terapeitiskais efekts pacientam ir nozīmīgs un nav iespējams vienkārši veikt devu pielāgošanu, pamatojoties uz efektivitātes vai koncentrācijas plazmā kontrolēšanu, no šādu zāļu lietošanas jāizvairās vai tās jālieto piesardzīgi. Ir aizdomas par lielāku aknu bojājuma risku pēc paracetamola lietošanas tādiem pacientiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar enzīmu inducētājiem.

Paredzams, ka tas attiecināms uz daudzām zālēm, taču mijiedarbības apmērs var būt atšķirīgs. Zāļu grupas, uz ko tas varētu būt attiecināms, ir šādas, bet ne tikai:

- pret sāpju līdzekļi (piemēram, fentanils, metadons);
- antibiotikas (piemēram, klaritromicīns, doksiciklīns);
- pretvēža līdzekļi (piemēram, kabazitaksels);
- antikoagulanti (piemēram, acenokumarols, varfarīns (skatīt 4.4. apakšpunktu));
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, primidons, valproiskābe);
- antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, haloperidols);
- kalcija kanālu blokatori (piemēram, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns, verapamils);
- sirds glikozīdi (piemēram, digoksīns, skatīt 4.4. apakšpunktu);
- kortikosteroīdi (piemēram, deksametazons, metilprednizolons);
- pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai (piemēram, amprenavīrs, atazanavīrs, darunavīrs, delavirdīns, efavirenzs, fosamprenavīrs, indinavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, sakvinavīrs, tipranavīrs);
- hormonālie kontracepcijas līdzekļi (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- miega līdzekļi (piemēram, diazepāms, midazolāms, zolpidems);
- imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms);
- statīni, ko metabolizē CYP3A4 (piemēram, atorvastatīns, simvastatīns).

Inducēšana varētu sākties pēc atkārtotu dabrafeniba devu lietošanas 3 dienas. Pēc dabrafeniba lietošanas izbeigšanas inducēšana pakāpeniski samazinās un ir iespējama jutīgo CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) un transportētāju substrātu (piem., Pgp vai MRP-2) koncentrācijas paaugstināšanās; ir jākontrolē iespējamā toksicitāte, un var būt nepieciešama šo līdzekļu devas pielāgošana.

In vitro dabrafenīns ir CYP3A4 inhibitors, ko nosaka darbības mehānisms. Tādēļ pirmajās ārstēšanas dienās var novērot pārejošu CYP3A4 inhibīciju.

Dabrafeniba ietekme uz vielu transporta sistēmām

In vitro dabrafenīns ir cilvēka organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 un BCRP inhibitors. 16 pacientiem, vienlaicīgi lietojot rosuvastatīna (OATP1B1, OATP1B3 un BCRP substrāts) vienreizēju devu kopā ar dabrafeniba 150 mg atkārtotām devām divas reizes dienā, rosuvastatīna C_{max} paaugstinājās 2,6 reizes, kamēr AUC izmaiņas bija minimālas (7 % palielinājums). Maz ticams, ka rosuvastatīna C_{max} paaugstinājumam ir klīniska nozīme.

Kombinācija ar trametinību

Vienlaicīga atkārtota trametinība 2 mg vienu reizi dienā devas un dabrafeniba 150 mg divas reizes dienā lietošana neradīja klīniski nozīmīgas trametinība vai dabrafeniba C_{max} un AUC izmaiņas ar attiecīgi dabrafeniba C_{max} un AUC 16 un 23 % pieaugumu. Neliels trametinība biopieejamības samazinājums bija atbilstošs AUC 12 % samazinājumam, kas tika aprēķināts, trametinību lietojot kombinācijā ar dabrafenību, CYP3A4 induktoru, izmantojot farmakokinētikas populācijas analīzi.

Ja dabrafenīns tiek lietots kombinācijā ar trametinību, skatiet norādījumus par zāļu mijiedarbību dabrafeniba un trametinība zāļu apraksta 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

Uztura ietekme uz dabrafenību

Pacientiem dabrafenīns, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinību, jālieto vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas, jo uzturs ietekmē dabrafeniba uzsūkšanos (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un līdz 2 nedēļas pēc dabrafeniba ārstēšanas beigām un 16 nedēļas pēc pēdējās trametiniba devas, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, jālieto efektīva kontracepcijas metode. Dabrafenibs var samazināt iekšķīgi vai sistēmiski lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti; jāizmanto cita efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par dabrafeniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti un embriofetālās attīstības toksicitāti, ieskaitot teratogēnu ietekmi (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dabrafenibu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien paredzamais ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim. Ja pacientei dabrafeniba lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par iespējamo kaitējumu auglim. Lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstu (skatīt 4.6. apakšpunktu), ja to lieto kombinācijā ar trametinibu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dabrafenibs izdalās cilvēka pienā. Tā kā daudzas zāles izdalās cilvēka pienā, nevar izslēgt risku bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Izvērtējot krūts barošanas radīto ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei, jāpieņem lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt dabrafeniba lietošanu.

Fertilitāte

Dati par dabrafeniba lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu cilvēkiem nav pieejami. Dabrafenibs var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti, jo dzīvniekiem ir novērotas nevēlamas blakusparādības, kas skar vīrišķos un sievišķos vairošanās orgānus (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lietojot dabrafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu, vīriešu dzimuma pacienti jāinformē par iespējamu spermatoģenēzes traucējumu risku; šādi traucējumi var būt neatgriezeniski. Lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstu (skatīt 4.6. apakšpunktu), ja to lieto kombinācijā ar trametinibu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dabrafenibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Izvērtējot pacienta spēju izpildīt darbības, kuras prasa spriestspēju, motorās vai kognitīvas iemaņas, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un dabrafeniba nevēlamo blakusparādību spektrs. Pacienti jāinformē par iespējamu nogurumu vai redzes traucējumiem, kas varētu ietekmēt šāda veida darbības.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Dabrafeniba monoterapijas drošums pamatojas uz integrēto drošuma populāciju no pieciem klīniskajiem pētījumiem – BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 un BRF112680, kuros piedalījās 578 pacienti, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, un kurus ārstēja ar dabrafenibu 150 mg divas reizes dienā. Biežākās zāļu nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 15\%$), par kurām ziņots saistībā ar dabrafenibu, bija hiperkeratoze, galvassāpes, drudzis, artralģija, nogurums, slikta dūša, papiloma, matu izkrišana, izsitumi un vemšana.

Dabrafeniba drošums, lietojot kombinācijā ar trametinibu, tika izvērtēts integrētajā drošuma populācijā, ko veidoja 1076 pacienti, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, BRAF mutācijas pozitīva III pakāpes melanoma, pēc pilnīgas tās rezekcijas (adjuvanta ārstēšana) un progresējošs NSCLC un kuri tika ārstēti ar dabrafenibu 150 mg divas reizes dienā un trametinibu 2 mg vienu reizi dienā. 559 no šiem pacientiem lietoja kombināciju melanomai ar BRAF V600 mutāciju divos randomizētos III fāzes pētījumos - MEK115306 (COMBI-d) un MEK116513 (COMBI-v), 435 lietoja kombināciju BRAF mutācijas pozitīvas III pakāpes melanomas pēc pilnīgas tās rezekcijas adjuvantai ārstēšanai randomizētā III fāzes pētījumā BRF115532 (COMBI-AD) un 82 lietoja kombināciju NSCLC ar BRAF V600 mutāciju vairāku grupu nerandomizētā II fāzes pētījumā BRF113928 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (sastopamība $\geq 20\%$), dabrafenibu kombinējot ar trametinibu, bija drudzis, nogurums, slikta dūša, drebuļi, galvassāpes, caureja, vemšana, artralģija un izsitumi.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk tabulas veidā apkopotas ar dabrafenibu saistītās nevēlamās blakusparādības, kuras konstatētas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas uzraudzībā, lietojot dabrafenibu monoterapijā (3. tabula) un dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (4. tabula). Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, sakārtojot tās pēc sastopamības biežuma un izmantojot šādus apzīmējumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to smaguma pakāpes samazināšanās kārtībā.

3. tabula Nevēlamās blakusparādības, lietojot dabrafenibu monoterapijā

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Ļoti bieži	Papiloma ^a
	Bieži	Ādas plakanšūnu vēzis ^b
		Seborejiskā keratoze
		Akrohordons (ādas izaugumi)
Retāk	Bazālo šūnu karcinoma*	
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Jauna primāra melanoma
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Paaugstināta jutība
	Bieži	Samazināta ēstgriba
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipofosfatēmija
	Bieži	Hiperglikēmija
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūškurvja un videnes slimības	Retāk	Uveīts
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Klepus
		Slikta dūša
		Vemšana
	Bieži	Caureja
Retāk	Aizcietējums	
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Pankreatīts
		Hiperkeratoze
		Alopēcija
		Izsitumi
	Bieži	Palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms
		Sausa āda
		Nieze
		Aktīniskā keratoze
		Ādas bojājums
		Eritēma
Retāk	Fotosensitivitāte	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Panikulīts
		Artralģija
		Muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes ekstremitātēs
	Retāk	Nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Retāk	Nefrīts
		Drudzis
		Nespēks
		Drebuļi
	Bieži	Astēnija
		Gripai līdzīga saslimšana

4. tabula Nevēlamās blakusparādības, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums (visas pakāpes)	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Nazofaringīts
	Bieži	Urīnizvades sistēmas infekcija
		Celulīts
		Folikulīts
		Paronīhija
	Pustulozi izsitumi	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Bieži	Ādas plakanšūnu karcinoma ^a
		Papiloma ^b
		Seborejiskā keratoze
	Retāk	Jauna primāra melanoma ^c
	Akrohordons (ādas izaugumi)	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Neitropēnija
		Anēmija
		Trombocitopēnija
		Leikopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība ^d
		Sarkoidoze
	Reti	Hemofagocītiska limfohistiocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba
	Bieži	Dehidratācija
		Hiponatriēmija
		Hipofosfatēmija
	Hiperglikēmija	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
		Reibonis
Acu bojājumi	Bieži	Neskaidra redze
		Redzes traucējumi
		Uveīts
	Retāk	Horioretinopātija
		Tīklenes atslāņošanās
	Periorbitāla tūska	
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Samazināta izsviedes frakcija
	Retāk	Bradikardija
	Nav zināmi	Miokardīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipertensija
		Asiņošana ^e
	Bieži	Hipotensija
		Limfedēma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus
	Bieži	Aizdusa
	Retāk	Pneimonīts
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sāpes vēderā ^f
		Aizcietējums
		Caureja
		Slikta dūša
		Vemšana
	Bieži	Sausa mute
		Stomatīts
	Retāk	Pankreatīts
		Kolīts
	Reti	Kuņģa-zarnu trakta perforācija

Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Sausa āda
		Nieze
		Izsitumi
		Eritēma ^g
	Bieži	Aknes tipa dermatīts
		Aktīniskā keratoze
		Svīšana naktī
		Hiperkeratoze
		Alopēcija
		Palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms
		Ādas bojājumi
		Hiperhidroze
		Panikulīts
		Ādas plīsumi
	Fotosensitivitāte	
Nav zināmi	Stīvensa-Džonsona sindroms	
	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem	
	Eksfoliatīvs ģeneralizēts dermatīts	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Artralģija
		Mialģija
		Sāpes ekstremitātēs
		Muskuļu spazmas ^h
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Nieru mazspēja
		Nefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
		Drebuļi
		Astēnija
		Perifēra tūska
		Drudzis
		Gripai līdzīga slimība
	Bieži	Ģlotādas iekaisums
		Sejas tūska
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis
		Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis
	Bieži	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
		Paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis
		Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs

^a Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC - *Cutaneous squamous cell carcinoma*): SCC, ādas SCC, SCC *in situ* (Bouena slimība) un keratoakantoma.

^b Pāpils, ādas pāpils.

^c Ļaundabīga melanoma, metastātiska ļaundabīga melanoma un virspusējas izplatības III pakāpes melanoma.

^d Ietver paaugstinātu jutību pret zālēm.

^e Asiņošana dažādās ķermeņa vietās, tai skaitā intrakraniāla asiņošana un asiņošana ar letālu iznākumu.

^f Sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejas daļā.

^g Eritēma, ģeneralizēta eritēma.

^h Muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu stīvums.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ādas plakanšūnu karcinoma

Pētījumā MEK115306 ādas plakanšūnu vēzis (ieskaitot gadījumus, kas klasificēti kā keratoakantoma vai jauktas keratoakantomas apakštips) radās 10 % pacientu, kurus ārstēja ar dabrafenibu monoterapijā, un aptuveni 70 % gadījumu radās pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā, un laika mediāna līdz rašanās sākumam bija 8 nedēļas. Integrētajā drošuma populācijā cuSCC radās 2 % pacientu, kuri lietoja dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, un šie gadījumi radās vēlāk, kā lietojot dabrafenibu monoterapijā, un laika mediāna līdz rašanās sākumam bija 18-31 nedēļas. Visi pacienti, kuri saņēma dabrafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu un kuriem radās cuSCC, ārstēšanu turpināja bez devas pielāgošanas.

Jauna primāra melanoma

Melanomas klīniskajos pētījumos ziņots par jaunas primāras melanomas gadījumiem saistībā ar dabrafeniba lietošanu monoterapijas veidā un kombinācijā ar trametinibu. Šajos gadījumos tika veikta ārstēšana, izdarot ekscīziju, un izmaiņas terapijā nebija vajadzīgas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nebija ziņots par jaunu primāru melanomu II fāzes NSCLC pētījumā (BRF113928).

Ļaundabīgs audzējs (ne ādas)

MAP kināžu signālcēļa aktivēšana šūnās ar savvaļas tipa BRAF, kuras ir pakļautas BRAF inhibitoru iedarbībai, var paaugstināt ļaundabīgu audzēju (ne ādas), tai skaitā ar RAS mutācijām saistītu audzēju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par ne-ādas ļaundabīgiem audzējiem ziņots 1 % (6/586) pacientu integrētajā drošuma populācijā, lietojot dabrafenibu monoterapijas veidā, un <1 % (8/1076) pacientu integrētajā drošuma populācijā, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Lietojot dabrafenibu monoterapijā un kombinācijā ar trametinibu, konstatēti ar RAS saistīti ļaundabīgi audzēji. Jābūt nodrošinātai pacientu uzraudzībai atbilstoši klīniskajiem apstākļiem.

Asiņošana

Asiņošanas gadījumi, tai skaitā apjomīga asiņošana un hemorāģijas ar letālu iznākumu, ir radušies pacientiem, kuri lietojuši dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstu.

KKIF samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

KKIF samazinājums integrētajā drošuma populācijā ziņots 6 % (65/1076) pacientu, kuri tika ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Vairums gadījumu bija asimptomātiski un atgriezeniski. Dabrafeniba klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem KKIF vērtība bija zemāka par iestādes noteikto normas apakšējo robežvērtību. Dabrafenibs kombinācijā ar trametinibu piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas varētu negatīvi ietekmēt Kreisā kambara darbību. Lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstu.

Drudzis

Par drudzi ziņots klīniskajos pētījumos, lietojot dabrafenibu monoterapijā un kombinācijā ar trametinibu; drudža gadījumu biežums un smagums ir palielināts kombinētās terapijas gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu un kuriem radās drudzis, aptuveni puse no pirmreizējā drudža gadījumiem bija pirmā terapijas mēneša laikā, un aptuveni vienai trešdaļai pacientu bija 3 vai vairāk gadījumu. Integrētajā drošuma vērtēšanas populācijā 1 % pacientu, kas lietoja dabrafenibu monoterapijā, konstatēti būtiska neinfekcioza drudža gadījumi, ko definēja kā drudzi, kuru pavadīja stipri drebuļi, dehidratācija, hipotensija un/vai akūta prerenālas izcelsmes nieru mazspēja indivīdiem ar normāliem sākotnējiem nieru darbības rādītājiem. Šādi būtiska neinfekcioza drudža gadījumi parasti sākās pirmā dabrafeniba monoterapijas lietošanas mēneša laikā. Pacienti, kuriem bija būtisks neinfekciozs drudzis, labi reaģēja uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un/vai devas samazināšanu un atbalstošu aprūpi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dabrafeniba klīniskajos pētījumos, lietojot to kombinācijā ar trametinibu, ziņots par blakusparādībām, kas saistītas ar aknām, lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstu.

Hipertensija

Saistībā ar dabrafeniba lietošanu kombinācijā ar trametinibu, ziņots par asinsspiediena paaugstināšanos pacientiem ar iepriekš bijušu hipertensiju vai bez tās. Uzsākot ārstēšanu, jāmēra asinsspiediens, un tas jāpārbauda arī ārstēšanas laikā; hipertensija vajadzības gadījumā jākontrolē, izmantojot standarta terapiju.

Artralģija

Ļoti bieži integrētajā drošuma populācijā tika ziņots par artralģiju, lietojot dabrafenibu monoterapijā (25 %) un kombinācijā ar trametinibu (25 %), taču galvenokārt tai bija 1. vai 2. smaguma pakāpe; 3. pakāpe radās retāk (< 1 %), bet par 4. pakāpes gadījumiem nav ziņots vispār.

Hipofosfatēmija

integrētajā drošuma vērtēšanas populācijā bieži ziņots par hipofosfatēmiju, lietojot dabrafenibu monoterapijā (7 %) un lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu (4 %). Jāņem vērā, ka aptuveni pusei gadījumu, lietojot dabrafenibu monoterapijas veidā (4 %) un 1 % gadījumu, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, bija 3. smaguma pakāpe.

Pankreatīts

Ir ziņots par pankreatītu, kas radies saistībā ar dabrafenibu, lietojot monoterapijā un kombinācijā ar trametinibu. Neizskaidrojamu vēdersāpju gadījumā pacients steidzami jāizmeklē, iekļaujot amilāzes un lipāzes koncentrācijas serumā mērījumus. Pēc pankreatīta epizodes atsākot dabrafeniba lietošanu, pacienti rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru mazspēja

Nieru mazspēja ar drudzi saistītas prerenālas azotēmijas vai granulomatoza nefrīta dēļ novērota retāk, tomēr dabrafenibs nav pētīts pacientiem ar nieru mazspēju (definēta kā kreatinīna līmenis > 1,5 x ANR). Šādā gadījumā jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

No kopējā pacientu skaita integrētajā drošuma populācijā (n = 578), kas lietoja dabrafenibu monoterapijā, 22 % bija 65 gadus veci vai vecāki, un 6 % bija 75 gadus veci vai vecāki. Salīdzinot ar jaunākiem indivīdiem (< 65 gadi), lielākam skaitam indivīdu, kuru vecums bija ≥65 gadi, bija tādas nevēlamās blakusparādības, kuru rezultātā vajadzēja samazināt pētījuma zāļu devu (22 %, salīdzinot ar 12 %) vai pārtraukt to lietošanu (39 %, salīdzinot ar 27 %). Turklāt vecākiem pacientiem bija vairāk būtisku nevēlamu blakusparādību nekā gados jaunākiem pacientiem (41 %, salīdzinot ar 22 %). Efektivitātes atšķirības starp šiem indivīdiem un gados jaunākiem indivīdiem kopumā nav novērotas.

Dabrafeniba un trametiniba kombinācijas integrētajā drošuma populācijā (n = 1076) 265 pacientiem (25 %) vecums bija ≥ 65 gadi; 62 pacientiem (6 %) bija ≥ 75 gadi. Tādu pacientu proporcionālais daudzums, kuriem radās nevēlamās blakusparādības (NBP), starp pētāmajām personām, kuru vecums bija < 65 gadi, un starp pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija līdzīgs visos pētījumos. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija lielāka tādu NBP un būtisku nevēlamu blakusparādību (BNBP) varbūtība, kuru rezultātā tika pilnībā izbeigta zāļu lietošana, samazināta deva un pārtraukta zāļu lietošana, salīdzinot ar pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadiem.

Dabrafeniba un trametiniba kombinācija pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs

Dabrafeniba un trametiniba kombinācijas drošums un efektivitāte ir izvērtēta vairāku grupu, atklātā II fāzes pētījumā pacientiem ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs. Drošuma profils, ko novēroja šiem pacientiem, atbilst kombinācijas integrētajam drošuma profilam.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav specifiskas terapijas dabrafeniba pārdozēšanas gadījumā. Ja notikusi pārdozēšana, pacientam jānodrošina atbalstoša ārstēšana ar atbilstošu kontroli pēc vajadzības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, B-Raf serīna-treonīna kināzes (BRAF) inhibitori; ATĶ kods: L01EC02.

Darbības mehānisms

Dabrafenibs ir RAF kināžu inhibitors. Onkogēnas BRAF mutācijas izraisa būtisku RAS/RAF/MEK/ERK ceļa aktivāciju. Noteiktu vēža veidu gadījumā BRAF mutācijas konstatē bieži, tajā skaitā aptuveni 50 % melanomas gadījumu. Visbiežāk novērotā BRAF mutācija ir V600E, kas veido aptuveni 90 % BRAF mutāciju, ko novēro melanomas gadījumā.

Bioķīmiskajos testos iegūtie preklīniskie dati liecina, ka dabrafenibs inhibē BRAF kināzes ar aktivējošām 600. kodona mutācijām (5. tabula).

5. tabula Kināzes inhibējošā dabrafeniba aktivitāte pret RAF kināzēm

Kināze	Inhibējošā koncentrācija 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

In vitro un dzīvnieku modeļos dabrafenibs nomāca lejupejošo farmakodinamisko biomarķieri (fosforilēto ERK) un inhibēja šūnu augšanu melanomas šūnu līnijās ar BRAF V600 mutāciju.

Indivīdiem, kuriem ir melanoma ar pozitīvu BRAF V600 mutācijas statusu, dabrafeniba lietošanas rezultātā tika inhibēta audzēja fosforilētā ERK, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem.

Kombinācija ar trametinibu

Trametinibs ir atgriezenisks, izteikti selektīvs, allostērisks mitogēnu aktivētās ekstracelulāro signālu regulētās kināzes 1 (MEK1) un MEK2 aktivācijas un kināžu aktivitātes inhibitors. MEK proteīni ir daļa no ekstracelulāro signālu regulētās kināzes (ERK) ceļa. Tādējādi trametinibs un dabrafenibs šajā ceļā inhibē divas kināzes, MEK un RAF, un tāpēc kombinācija nodrošina kopīgu kināžu ceļa inhibīciju. Dabrafeniba un trametiniba kombinācija *in vitro* uzrādīja pretaudzēju aktivitāti BRAF V600 mutāciju pozitīvām melanomas šūnu līnijām un paātrina laiku līdz rezistences rašanās *in vivo* BRAF V600 pozitīvu melanomas ksenotransplantātos.

BRAF mutācijas statusa noteikšana

Pirms dabrafeniba vai kombinācijā ar trametinibu lietošanas pacientiem jābūt apstiprinātam pozitīvam BRAF V600 mutācijas statusam audzējā, izmantojot validētu testa metodi. II un III fāzes klīniskajos pētījumos pacientu piemērotības skrīningā bija nepieciešama centralizēta BRAF V600 mutācijas testēšana, izmantojot BRAF mutāciju testu, kurā izmantoja jaunāko pieejamo audzēja paraugu. Tika pārbaudīts primārais audzējs vai audzējs no metastāzes vietas, izmantojot tikai eksperimentāli izmantojamu (*investigational use only assay, IUO*) testu. IUO ir alēles specifisks polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) tests, ko veica ar DNS, kas bija izdalīta no audzēja audu ieslēguma parafīnā (FFPE), kurš bija fiksēts ar formalīnu. Tests bija īpaši izstrādāts tā, lai atšķirtu V600E un V600K mutācijas. Par piemērotiem dalībai pētījumā atzina tikai tādus indivīdus, kuriem bija audzējs ar pozitīvu BRAF V600E vai V600K mutāciju statusu.

Pēc tam visi pacientu paraugi tika pārbaudīti atkārtoti, izmantojot apstiprinātu testu *bioMerieux* (bMx) THxID BRAF, kuram ir piešķirts CE marķējums. Tests bMx THxID BRAF ir alēles specifisks PĶR tests, ko veic ar DNS, kura izdalīta no FFPE audzēja audu parauga. Šis tests ir izstrādāts tā, lai ar augstu jutīguma pakāpi noteiktu BRAF V600E un V600K mutācijas (līdz 5 % V600E un V600K sekvenču uz savvaļas sekvenču fona, izmantojot no FFPE audiem izdalītu DNS). Neklīniskajos un klīniskajos pētījumos, veicot retrospektīvas divvirzienu *Sanger* sekvencēšanas analīzes, ir pierādīts, ka ar šo testu var noteikt arī retāk sastopamās BRAF V600D mutācijas un V600E/K601E, taču ar zemāku jutīguma pakāpi. Testa specifiskums bija 94 %, ko noteica pēc preklīniskajos un klīniskajos pētījumos izmantotajiem paraugiem (n = 876), kuriem bija noteikts pozitīvs mutācijas statuss ar testu *THxID* BRAF un kuri vēlāk tika sekvencēti, izmantojot references metodi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nerezecējama vai metastātiska melanoma

Melanoma

- Dabrafeniba kombinācija ar trametinibu

Iepriekš neārstētu pacientu ārstēšana

Trametiniba ieteicamās devas (2 mg vienu reizi dienā) efektivitāte un drošums, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu (150 mg divas reizes dienā) pieaugušiem pacientiem, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, tika pētītas divos III fāzes pētījumos un vienā I/II fāzes papildpētījumā.

Pētījums MEK115306 (COMBI-d)

Pētījums MEK115306 bija randomizēts, dubultmaskēts III fāzes pētījums, lai salīdzinātu dabrafeniba un trametiniba kombināciju ar dabrafenibu un *placebo* pirmās kārtas terapijā pacientiem ar nerezecējamu (IIIC stadijas) vai metastātisku (IV stadijas) BRAF V600E/K mutācijas pozitīvu ādas melanomu. Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*), ar galveno sekundāro mērķa kritēriju - kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*). Pacienti tika stratificēti atbilstoši laktāta dehidrogenāzes (LDH) līmenim (> normas augšējā robeža (ANR) *versus* ≤ ANR) un BRAF mutācijai (V600E *versus* V600K).

Kopumā 423 pacienti tika randomizēti iedalīti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu trametiniba kombināciju (n = 211), vai dabrafenibu (n = 212). Vairums pacientu piederēja baltajai rasei (> 99 %), un tie bija vīrieši (53 %), kuru vecuma mediāna bija 56 gadi (28 % vecums bija ≥ 65 gadiem). Lielākajai daļai pacientu (67 %) bija M1c slimības IV stadija. Lielākai daļai pacientu pētījuma sākumā LDH bija ≤ ANR (65 %), Austrumu Kooperatīvās Onkoloģijas Grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 (72 %) un iekšējo orgānu slimība (73 %). Vairākumam pacientu bija BRAF V600E mutācija (85 %). Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs netika iekļauti pētījumā.

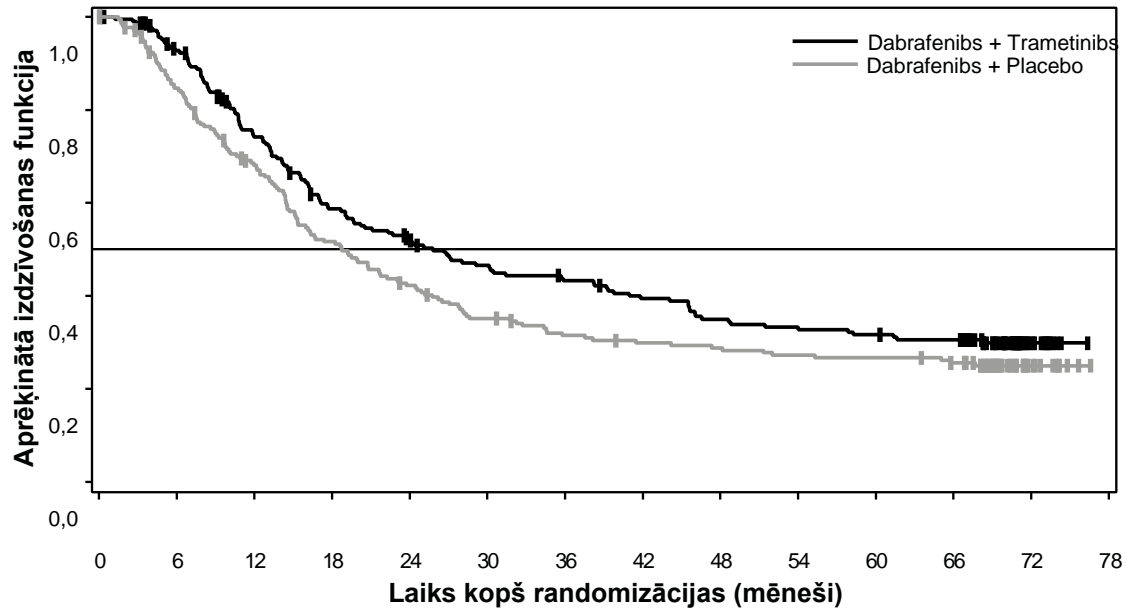
OS mediāna un aprēķinātais 1 gada, 2 gadu, 3 gadu, 4 gadu un 5 gadu dzīvildzes rādītājs attēlots 6. tabulā. Pēc OS 5 gadu analīzes OS mediāna grupā, kas lietoja kombinēto terapiju, bija aptuveni 7 mēnešus ilgāka kā grupā, kas lietoja dabrafenibu monoterapijā (25,8 mēneši salīdzinājumā ar 18,7 mēnešiem), ar 5 gadu dzīvildzes rādītāju 32%, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 27%, lietojot dabrafenibu monoterapiju (6. tabula, 1. attēls). Kaplana-Meijera OS līkne stabilizējas no 3 līdz 5 gadiem (skatīt 1. attēlu). 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs bija 40% (95% TI: 31,2; 48,4), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 33% (95% TI: 25,0; 41,0), lietojot dabrafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija normāls laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī, un 16% (95% TI: 8,4; 26,0), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 14% (95% TI: 6,8; 23,1), lietojot dabrafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī.

6. tabula Kopējās dzīvildzes rezultāti pētījumā MEK115306 (COMBI-d)

	OS analīze (datu apkopošanas datums: 12-Jan-2015)		5 gadu OS analīze (datu apkopošanas datums: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenibs + Trametinibs (n=211)	Dabrafenibs + Placebo (n=212)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=211)	Dabrafenibs+ Placebo (n=212)
Pacientu skaits				
Miruši (notikums), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
OS novērtējuma rādītāji (mēneši)				
Mediāna (95% TI)	25,1 (19,2; NS)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Riska attiecība (95% TI)		0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)
p-vērtība		0,011		NP
Aprēķinātā kopējā dzīvildze, % (95% TI)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=211)		Dabrafenibs + Placebo (n=212)	
1 gadā	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
2 gados	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
3 gados	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
4 gados	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
5 gados	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	

NS = Nav sasniegts, NP = Nav piemērojams

1. attēls Pētījuma MEK115306 Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līkne (ITT populācija)



Riskam pakļauto pacientu skaits:

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

Primārā mērķa kritērija - PFS uzlabojumi saglabājās 5 gadus, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar dabrafeniba monoterapiju. Uzlabojumus novēroja arī kopējam atbildes reakcijas rādītājam (*overall response rate* – ORR), un ilgāku atbildes reakciju (*duration of response* - DoR) (7. tabula) kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar dabrafeniba monoterapiju.

7. tabula Pētījuma MEK115306 (COMBI-d) efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Primārā analīze (datu apkopošanas datums: 26-Aug-2013)		Atjauninātā analīze (datu apkopošanas datums: 12-Jan-2015)		5 gadu analīze (datu apkopošanas datums: 10-Dec-2018)	
	Dabrafenibs + Trametinibs (n = 211)	Dabrafenibs + Placebo (n = 212)	Dabrafenibs + Trametinibs (n = 211)	Dabrafenibs + Placebo (n = 212)	Dabrafenibs + Trametinibs (n = 211)	Dabrafenibs + Placebo (n = 212)
PFS^a						
Slimības progresēšana vai nāve, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	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)
Riska attiecība (95 % TI)	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59;0,91)	
p vērtība	0,035		<0,001		NP	
ORR^b % (95 % TI)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3, 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
ORR starpība (95 % TI)	15 ^e (5,9, 24,5)		15 ^e (6,0, 24,5)		NP	
p vērtība	0,0015		0,0014		NP	
DoR^c (mēneši) mediāna (95 % TI)	9,2 ^d (7,4, NS)	10,2 ^d (7,5, NS)	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 – Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pētnieka vērtējumā).

b – Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs = pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija.

c – Atbildes reakcijas ilgums.

d - Ziņošanas laikā, kad lielākā daļa (≥ 59 %) pētnieka vērtētu atbildes reakciju joprojām turpinājās.

e – ORR atšķirība, kas aprēķināta, pamatojoties uz ORR rezultātu, un nav noapaļota.

f – atjauninātā analīze nebija iepriekš plānota, un p-vērtība netika koriģēta vairākkārtējai pārbaudei.

NS = nav sasniegts.

NP = nav piemērojams

Pētījums MEK116513 (COMBI-v)

MEK115306 pētījums bija randomizēts, atklāts, III fāzes 2 terapijas grupu pētījums, lai salīdzinātu dabrafeniba un trametiniba kombinēto terapiju ar vemurafenibu monoterapijā BRAF V600 mutācijas pozitīvas nerezecējamas vai metastātiskas melanomas gadījumā. Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija OS ar galveno sekundāro mērķa kritēriju – PFS. Pacienti tika stratificēti atbilstoši laktāta dehidrogenāzes (LDH) līmenim (> normas augšējā robeža (ANR) *versus* ≤ ANR) un BRAF mutācijai (V600E *versus* V600K).

Kopumā 704 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu trametiniba kombināciju vai vemurafenibu. Vairums pacientu piederēja baltajai rasei (> 96 %), un tie bija vīrieši (55 %), kuru vecuma mediāna bija 55 gadi (24 % vecums bija ≥ 65 gadiem). Lielākajai daļai pacientu (67 %) bija M1c slimības IV stadija (kopumā 61 %). Lielākai daļai pacientu pētījuma sākumā LDH bija ≤ ANR (67 %), ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 (70 %) un iekšējo orgānu slimība (78 %). Vairākumam pacientu bija BRAF V600E mutācija (89 %). Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs netika iekļauti pētījumā.

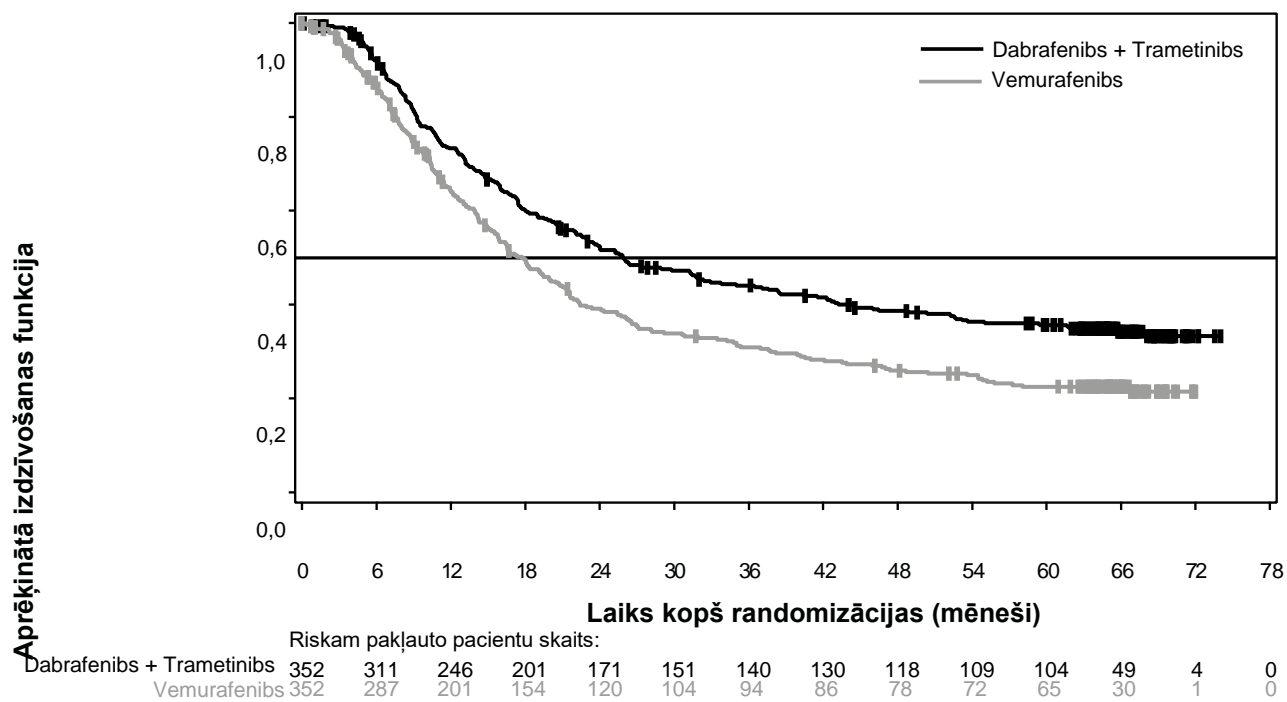
OS mediāna un aprēķinātais 1 gada, 2 gadu, 3 gadu, 4 gadu un 5 gadu dzīvildzes rādītājs attēlots 7. tabulā. Pēc OS 5 gadu analīzes OS mediāna grupā, kas lietoja kombinēto terapiju, bija aptuveni 8 mēnešus ilgāka kā grupā, kas lietoja vemurafenibu monoterapijā (26 mēneši salīdzinājumā ar 17,8 mēnešiem), ar 5 gadu dzīvildzes rādītāju 36%, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 23%, lietojot vemurafeniba monoterapiju (8. tabula, 2. attēls). Kaplana-Meijera OS līkne stabilizējas no 3 līdz 5 gadiem (skatīt 2. attēlu). 5 gadu kopējās dzīvildzes rādītājs bija 46% (95% TI: 38,8; 52,0), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 28% (95% TI: 22,5; 34,6), lietojot vemurafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija normāls laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī, un 16% (95% TI: 9,3; 23,3), lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar 10% (95% TI: 5,1; 17,4), lietojot vemurafenibu monoterapijā pacientu grupā, kuriem bija paaugstināts laktāta dehidrogenāzes līmenis sākuma stāvoklī.

8. tabula Kopējās dzīvildzes rezultāti pētījumā MEK116513 (COMBI-v)

	OS analīze datu apkopošanas datums: 13-Mar- 2015)		5 gadu OS analīze (datu apkopošanas datums: 08-Oct- 2018)	
	Dabrafenibs + Trametinibs (n=352)	Vemurafenibs (n=352)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=352)	Vemurafenibs (n=352)
Pacientu skaits				
Miruši (notikums), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
OS novērtējuma rādītāji (mēneši)				
Mediāna (95% TI)	25,6 (22,6; NS)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Pielāgotā riska attiecība (95% TI)		0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)
p-vērtība		<0,001		NP
Aprēķinātā kopējā dzīvildze, % (95% TI)	Dabrafenibs + Trametinibs (n=352)		Vemurafenibs (n=352)	
1 gadā	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
2 gados	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
3 gados	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
4 gados	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
5 gados	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NS = Nav sasniegts, NP = Nav piemērojams

2. attēls Pētījuma MEK116513 Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līkne



Sekundārā mērķa kritērija - PFS uzlabojumi saglabājās 5 gadus, lietojot kombinēto terapiju, salīdzinājumā ar vemurafeniba monoterapiju. Uzlabojumus novēroja arī ORR, un ilgāku DoR novēroja kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar vemurafeniba monoterapiju (9. tabula).

9. tabula Pētījuma MEK115306 (COMBI-v) efektivitāti raksturojošie rezultāti

Mērķa kritērijs	Dabrafenibs + Trametinibs (n = 352)	Vemurafenibs (n = 352)	Dabrafenibs + Trametinibs (n = 352)	Vemurafenibs (n = 352)
PFS^a				
Slimības progresēšana vai nāve, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS mediāna (mēneši) (95 % TI)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Riska attiecība (95 % TI)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
p vērtība	<0,001		NP	
ORR^b % (95 % TI)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR atšķirība (95 % TI)	13 (5,7, 20,2)		NP	
p vērtība	0,0005		NP	
DoR^c (mēneši) mediāna (95 % TI)	13,8 ^d (11,0, NS)	7,5 ^d (7,3, 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)

a – Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pētnieka vērtējumā).

b – Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs = pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija.

c – Atbildes reakcijas ilgums.

d - Ziņošanas laikā, kad lielākā daļa ($\geq 59\%$ dabrafenibs+trametinibs un 42% vemurafenibs) pētnieka vērtētu atbildes reakciju joprojām turpinājās.

NS = nav sasniegts.

NP = nav piemērojams

Iepriekšēja BRAF inhibitoru terapija

Ir ierobežoti dati par pacientiem, kuri lietojuši dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu un kuriem slimība ir progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitoru terapijas laikā.

Pētījuma BRF113220 B daļā iekļauta tādu 26 pacientu kohorta, kuriem slimība bija progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitora terapijas laikā. Lietojot trametinibu devā pa 2 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar dabrafenibu pa 150 mg divas reizes dienā, pierādīta ierobežota klīniskā aktivitāte pacientiem, kuriem slimība bija progresējusi iepriekšējās BRAF inhibitora terapijas laikā. Pētnieka novērtētais apstiprinātais atbildes reakcijas rādītājs bija 15 % (95 % TI: 4,4; 34,9) un PFS mediāna bija 3,6 mēneši (95 % TI: 1,9; 5,2). Līdzīgus rezultātus novēroja 45 pacientiem, kuriem dabrafeniba monoterapija nomainīta uz trametiniba pa 2 mg vienu reizi dienā un dabrafeniba pa 150 mg divas reizes dienā kombināciju šā pētījuma C daļā. Šiem pacientiem tika novērots apstiprināts atbildes reakcijas ātrums 13 % (95 % TI: 5,0; 27,0) ar PFS mediānu 3,6 mēneši (95 % TI: 2,4).

Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs

Trametiniba drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, pacientiem ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs, ir izvērtēta nerandomizētā, atklātā, daudzcentru II fāzes pētījumā (COMBI-MB pētījums). Kopumā bija iesaistīti 125 pacienti 4 kohortās:

- A kohorta: pacienti ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, bez iepriekš saņemtas lokālas terapijas galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1.
- B kohorta: pacienti ar BRAF V600 mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, ar iepriekš saņemtu lokālu terapiju galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1.
- C kohorta: pacienti ar BRAFV600D/K/R mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, ar vai bez iepriekš saņemtu lokālu terapiju galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1.
- D kohorta: pacienti ar BRAFV600D/E/K/R mutācijas pozitīvu melanomu, kuriem ir metastāzes galvas smadzenēs bez simptomiem, ar vai bez iepriekš saņemtu lokālu terapiju galvas smadzenēs un ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējumu 0 vai 1, vai 2.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija intrakraniālā atbildes reakcija A kohortai, ko definēja kā pacientu proporciju ar apstiprinātu intrakraniālo atbildes reakciju saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - RECIST*) 1.1. versiju pēc pētnieka vērtējuma. Intrakraniālās atbildes reakcijas B, C un D kohortās pēc pētnieka vērtējuma bija pētījuma sekundārie mērķa kritēriji. B, C un D kohortu rezultāti jāvērtē piesardzīgi maza izlases lieluma dēļ, ko atspoguļo plašs 95% TI. Efektivitātes rezultāti attēloti 10 tabulā.

10. tabula Pētījuma COMBI-MB efektivitāti raksturojošie rezultāti, pamatojoties uz pētnieka vērtējumu

Mērķa kritērijs/ vērtējums	Visu ārstēto pacientu populācija			
	A kohorta N=76	B kohorta N=16	C kohorta N=16	D kohorta N=17
Intrakraniālās atbildes reakcijas rādītājs, % (95% TI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Intrakraniālās atbildes reakcijas ilgums, mediāna, mēneši (95% TI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, % (95% TI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mediāna, mēneši (95% TI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Kopējā dzīvildze, mediāna, mēneši (95% TI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NS)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)

TI = Ticamības intervāls.

NS = nav sasniegts.

- Dabrafeniba monoterapija

Dabrafeniba efektivitāte, ārstējot pieaugušus pacientus ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu ar pozitīvu BRAF V600 mutāciju statusu, vērtēta 3 pētījumos (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] un BRF113710 [BREAK-2]), kuros piedalījās pacienti ar BRAF V600E un/vai V600K mutācijām.

Kopumā šajos pētījumos piedalījušies 402 indivīdi ar BRAF V600E un 49 indivīdi ar BRAF V600K mutācijām. Pacientus ar melanomu, kas saistīta ar citām BRAF mutācijām, nevis V600E, izslēdza no apstiprinošā pētījuma, un attiecībā uz pacientiem ar V600K mutāciju vienas grupas pētījumos aktivitāte ir mazāka nekā V600E audzēju gadījumā.

Dati par melanomas pacientiem ar citām BRAF V600 mutācijām, neskaitot V600E un V600K, nav pieejami. Dabrafeniba efektivitāte indivīdiem, kuri iepriekš ārstēti ar proteīnkināžu inhibitoriem, nav pētīta.

Iepriekš neārstēti pacienti (III fāzes pētījuma [BREAK-3] rezultāti)

Dabrafeniba efektivitāte un drošums vērtēts randomizētā, atklātā III fāzes pētījumā [BREAK 3], kurā dabrafenibs tika salīdzināts ar dakarbazīnu (DTIC) iepriekš neārstētiem pacientiem ar progresējošu (nerezecējamu III stadijas) vai metastātisku (IV stadijas) melanomu, kurai ir pozitīvs V600E mutācijas statuss. Pacientus ar melanomu, kas saistīta ar citām BRAF mutācijām, nevis V600E, izslēdza no pētījuma.

Pētījuma primārais mērķis bija novērtēt dabrafeniba efektivitāti salīdzinājumā ar DTIC attiecībā uz PFS pētnieka vērtējumā. Pēc tam, kad bija neatkarīgi rentgenoloģiski apstiprināta sākotnēja progresēšana, DTIC grupas pacientiem bija atļauts pāriet uz dabrafeniba lietošanu. Abu terapijas grupu sākotnējais raksturojums bija līdzsvarots. Sešdesmit procenti pacientu bija vīrieši, un 99,6 % bija baltās rases pārstāvji; vecuma mediāna bija 52 gadi, un 21 % pacientu bija ≥ 65 gadi, 98,4 % ECOG statuss bija 0 vai 1, un 97 % pacientu bija slimība ar metastāzēm.

Iepriekš noteiktajā analīzē par laika posmu līdz 2011. gada 19. decembrim tika konstatēts, ka ir sasniegta būtiska primārā mērķa kritērija — PFS uzlabošanās (RA = 0,30; 95 % TI 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Efektivitātes rezultāti no primārās analīzes un *post-hoc* analīzes ar papildu 6 mēnešu novērošanu ir apkopoti 11. tabulā. Dati par OS, kas iegūti papildu *post-hoc* analīzē, pamatojoties uz datiem par laika posmu līdz 2012. gada 18. decembrim, ir parādīti 3. attēlā.

11. tabula Efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem (BREAK-3 pētījums, 2012. gada 25. jūnijs)

	Dati 2011. gada 19. decembrī		Dati 2012. gada 25. jūnijā	
	Dabrafenibs n = 187	DTIC n = 63	Dabrafenibs n = 187	DTIC n = 63
Dzīvildze bez slimības progresēšanas				
Mediāna, mēneši (95 % TI)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)	6,9 (5,2, 9,0)	2,7 (1,5, 3,2)
RA (95 % TI)	0,30 (0,18, 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24, 0,58) P < 0,0001	
Vispārēja atbildes reakcija^a				
% (95 % TI)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
Atbildes reakcijas ilgums				
Mediāna, mēneši (95 % TI)	n = 99 5,6 (4,8, NS)	n = 12 NS (5,0, NS)	n = 110 8,0 (6,6, 11,5)	n = 15 7,6 (5,0, 9,7)

Saīsinājumi: TI: ticamības intervāls; DTIC: dakarbazīns; RA: riska attiecība; NS: nav sasniegts.

^a Definēta kā apstiprināta pilnīga + daļēja atbildes reakcija.

2012. gada 25. jūnijā trīsdesmit pieci indivīdi (55,6 %) no 63 DTIC grupā randomizētajiem pacientiem bija pārgājuši uz dabrafeniba lietošanu, un 63 % indivīdu, kuri bija randomizēti dabrafeniba grupā, un 79 % indivīdu, kuri bija randomizēti DTIC grupā, bija progresējuši slimība vai iestājusies nāve. Mediānā PFS pēc terapijas maiņas bija 4,4 mēneši.

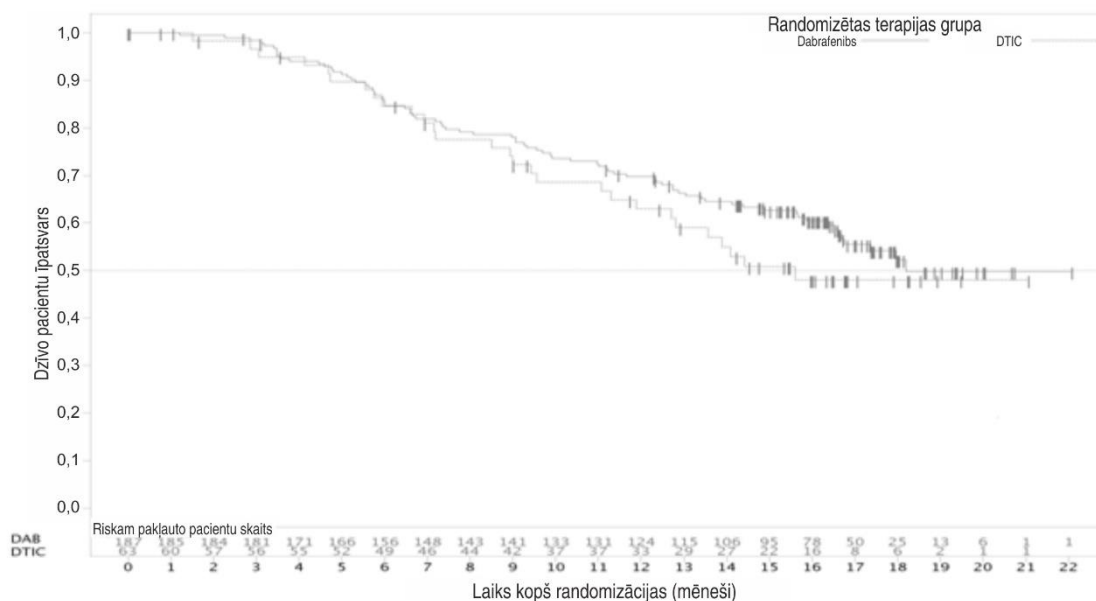
12. tabula Primārās un post-hoc analīzes dati par dzīvildzi

Datu apkopošanas datums	Ārstēšana	Nāves gadījumu skaits (%)	Riska attiecība (95 % TI)
2011. gada 19. decembris	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25, 1,48) ^(a)
	dabrafenibs	21 (11 %)	
2012. gada 25. jūnijs	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44, 1,29) ^(a)
	dabrafenibs	55 (29 %)	
2012. gada 18. decembris	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48, 1,21) ^(a)
	dabrafenibs	78 (42 %)	

^(a) Pacienti netika cenzēti terapijas maiņas laikā.

Dati par OS no vēlāk veiktas *post-hoc* analīzes, pamatojoties uz datiem par laika posmu līdz 2012. gada 18. decembrim, liecina, ka OS rādītājs pēc 12 mēnešiem DTIC un dabrafeniba terapijas gadījumā ir attiecīgi 63 % un 70 %.

3. attēls Kaplana-Meijera vispārējās dzīvildzes līknes (BREAK-3) (2012. gada 18. decembris)



Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs (II fāzes pētījuma (BREAK-MB) rezultāti)

BREAK-MB bija daudzcentru, atklāts, divu kohortu II fāzes pētījums, kas bija plānots, lai novērtētu intrakraniālo atbildes reakciju uz dabrafenibu indivīdiem ar histoloģiski apstiprinātu (IV stadijas) melanomu ar metastāzēm galvas smadzenēs un pozitīvu BRAF mutāciju (V600E vai V600K) statusu. Pētāmās personas tika iesaistītas A kohortā (personas, kas iepriekš nebija saņēmušas lokālu terapiju metastāžu galvas smadzenēs ārstēšanai) vai B kohortā (personas, kas iepriekš bija saņēmušas lokālu terapiju metastāžu galvas smadzenēs ārstēšanai).

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējais intrakraniālas atbildes reakcijas rādītājs (OIRR - *overall intracranial response rate*) V600E pacientu populācijā pētnieku vērtējumā. Apstiprinātie OIRR un citi efektivitātes rezultāti pētnieka vērtējumā ir sniegti 13. tabulā.

13. tabula Dati par efektivitāti pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs (pētījums BREAK-MB)

Visa ārstēto pētāmo personu populācija				
BRAV V600E (primāri)		BRAV V600K		
A kohorta n = 74	B kohorta n = 65	A kohorta n = 15	B kohorta n = 18	
Kopējais intrakraniālas atbildes reakcijas rādītājs, % (95 % TI)^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)	
Intrakraniālas atbildes reakcijas ilgums, mediāna, mēneši (95 % TI)				
n = 29 4,6 (2,8, NS)	n = 20 6,5 (4,6, 6,5)	n = 1 2,9 (NS, NS)	n = 4 3,8 (NS, NS)	
Vispārējā atbildes reakcija, % (95 % TI)^a				
38 % (26,8, 49,9)	31 % (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28 % (9,7, 53,5)	
Atbildes reakcijas ilgums, mediāna, mēneši (95 % TI)				
n = 28 5,1 (3,7, NS)	n = 20 4,6 (4,6, 6,5)	NP	n = 5 3,1 (2,8, NS)	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mediāna, mēneši (95 % TI)				
3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)	
Vispārējā dzīvildze, mediāna, mēneši (95% TI)				
Mediāna, mēneši	7,6 (5,9, NS)	7,2 (5,9, NS)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NS)

Saīsinājumi: TI: ticamības intervāls; NS: nav sasniegts; NP: nav piemērojams.

a apstiprināta atbildes reakcija.

b pētījuma plānojums bija tāds, lai apstiprinātu vai noraidītu nulles hipotēzi par OIRR ≤ 10 % (pamatojoties uz vēsturiski iegūtiem rezultātiem) par labu alternatīvajai hipotēzei par OIRR ≥ 30% pētāmajām personām ar pozitīvu BRAV V600E mutāciju statusu.

Iepriekš neārstēti pacienti vai pacienti, kuriem iepriekš bijusi vismaz viena nesekmīga sistēmiska terapija (II fāzes pētījuma [BREAK-2] rezultāti).

BRF113710 (BREAK-2) bija daudzcentru, vienas grupas pētījums, kurā tika iesaistītas 92 pētāmās personas ar metastātisku melanomu (IV stadija), ja bija apstiprināts, ka melanomai ir pozitīvs BRAV V600E vai V600K mutāciju statuss.

Pētnieka vērtējumā apstiprinātais atbildes reakcijas rādītājs pacientiem ar BRAV V600E metastātisku melanomu (n = 76) bija 59 % (95 % TI: 48,2, 70,3), un DoR mediāna bija 5,2 mēneši (95 % TI: 3,9, nav aprēķināms), pamatojoties uz 6,5 mēnešu novērošanas laika mediānu. Pacientiem ar metastātisku melanomu, kurai bija pozitīvs BRAV V600K mutāciju statuss (n = 16), atbildes reakcijas rādītājs bija 13 % (95 % TI: 0,0, 28,7), un DoR mediāna bija 5,3 mēneši (95 % TI: 3,7, 6,8). Lai gan neliels pacientu skaits bija ierobežojošs faktors, OS mediāna bija atbilstoša datiem, kuri iegūti pacientiem ar pozitīvu BRAV V600E statusu.

III pakāpes melanomas adjuvanta ārstēšana

BRF115532 (COMBI-AD)

Efektivitāte un drošums, lietojot trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, bija pētīts III fāzes daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā iekļāva pacientus ar BRAV V600 E/K mutācijas pozitīvu III pakāpes (IIIA [limfvadu metastāze >1 mm], IIIB vai IIIC pakāpe) melanomu, pēc pilnīgas tās rezekcijas.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu kombinētu terapiju (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā un trametinibs 2 mg vienu reizi dienā), vai divus placebo 12 mēnešus. Iekļaušanai pētījumā bija nepieciešama pilnīga melanomas rezekcija ar pilnīgu limfadenektomiju 12 nedēļu laikā pirms randomizācijas. Nebija pieļaujama nekāda sistēmiska pretvēža ārstēšana, tajā skaitā arī staru terapija. Pacienti ar iepriekš esošu ļaundabīgu audzēju, ja slimības pazīmju nav 5 gadus, bija piemēroti pētījumam. Pacienti ar ļaundabīgu audzēju, kam apstiprināta RAS aktivizējoša mutācija, nebija piemēroti pētījumam. Pacientus stratificēja, ņemot vērā BRAF mutāciju (V600E salīdzinājumā ar V600K) un slimības pakāpi pirms operācijas, izmantojot Amerikas Apvienotās pretvēža komisijas (AJCC – *American Joint Committee on Cancer*) 7. izdevumu par melanomas klasifikācijas sistēmu (pēc III pakāpes apakšgrupas, norādot atšķirīgu skarto limfmezglu daudzumu, primārā audzēja lielumu un čūlošanos). Primārais mērķa kritērijs bija pētnieka vērtētā dzīvildze bez recidīva (RFS - *relapse-free survival*), kas definēta kā laiks no randomizācijas līdz slimības recidīvam vai nāvei jebkura iemesla dēļ. Radioloģiska audzēja novērtēšana tika veikta ik pēc 3 mēnešiem pirmajos divos gados un turpmāk ik pēc 6 mēnešiem līdz pirmajam slimības recidīvam. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra kopējo dzīvildzi (OS – *overall survival*; galvenais sekundārais mērķa kritērijs), recidīva neesamību (FFR – *freedom from relapse*) un dzīvildze bez distālām metastāzēm (DMFS - *distant metastasis-free survival*).

Kopumā 870 pacienti tika randomizēti kombinētas terapijas (n=438) un placebo (n=432) grupās. Vairums pacientu bija baltās rases (99%) un vīrieši (55%), ar vecuma mediānu 51 gads (18% bija ≥65 gadi). Pētījumā iekļāva pacientus ar visām III pakāpes slimības apakšgrupām pirms rezekcijas; 18% no šiem pacientiem bija skarti limfmezgli, ko identificēja tikai mikroskopiski, un nebija primārā audzēja čūlošanās. Vairumam pacientu bija BRAF V600E mutācija (91%). Primārajā analizē novērojuma laika mediāna (laiks no randomizācijas līdz pēdējai vizītei vai nāvei) bija 2,83 gadi dabrafeniba kombinācijā ar trametinibu grupā un 2,75 gadi placebo grupā.

RFS primārās analīzes dati ir atspoguļoti 14. tabulā. Pētījums uzrādīja statistiski nozīmīgu RFS primāro iznākumu atšķirību starp ārstēšanas grupām, ar RFS mediānu 16,6 mēneši placebo grupā un pagaidām vēl nesasniegto zāļu kombinācijas grupā (HR: 0,47; 95% ticamības intervāls: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). RFS ieguvums bija pārliecinoši pierādīts pacientu subgrupās, ietverot vecumu, dzimumu un rasi. Rezultāti bija pārliecinoši arī slimības pakāpes stratifikācijas faktoriem un BRAF V600 mutācijas tipam.

14. tabula Pētnieka vērtētie RFS rezultāti pētījumam BRF115532 (COMBI-AD primārā analizē)

RFS parametrs	Dabrafenibs + Trametinibs N=438	Placebo N=432
Notikumu skaits, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Slimības atjaunošanās	163 (37%)	247 (57%)
Recidīvs ar distālām metastāzēm	103 (24%)	133 (31%)
Nāve	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediāna (mēneši)	NN	16,6
(95% TI)	(44,5; NN)	(12,7; 22,1)
Riska attiecība ^[1]	0,47	
(95% TI)	(0,39; 0,58)	
p-vērtība ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1- gada rādītājs (95% TI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2- gada rādītājs (95% TI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3- gada rādītājs (95% TI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

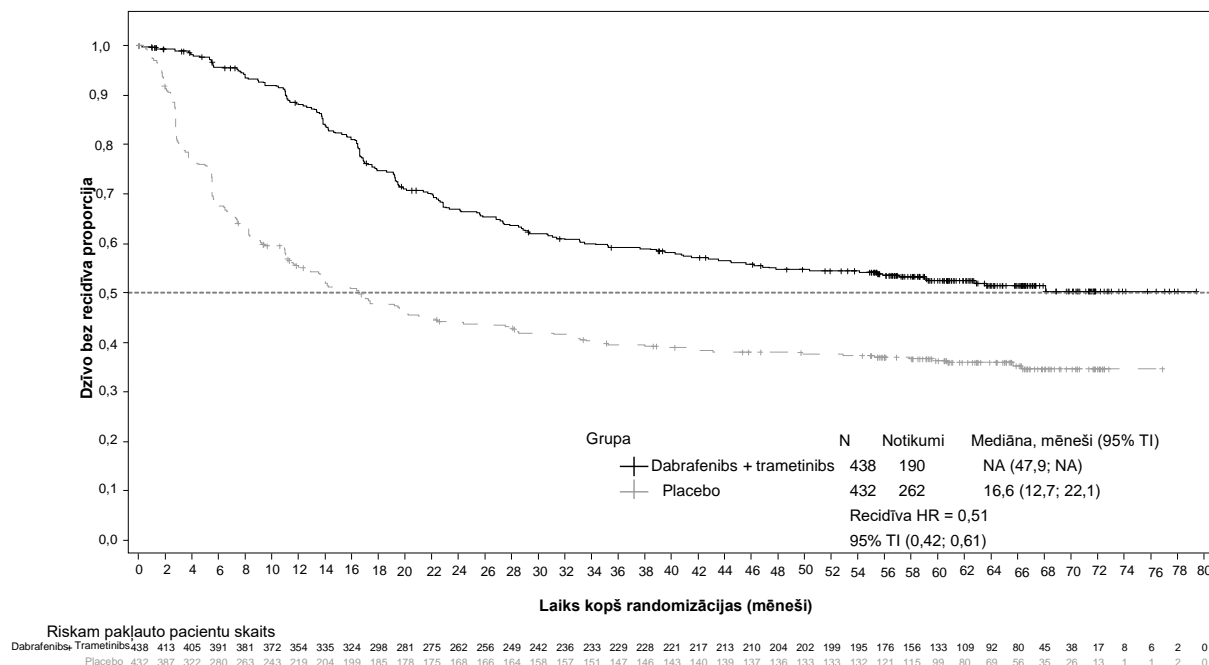
^[1] Riska attiecība (HR – *hazard ratio*) ir iegūta no stratificēta *Pike* modeļa.

^[2] P-vērtība ir iegūta no divpusēji stratificēta logrank testa (stratifikācijas faktori bija slimības pakāpe - IIIA salīdzinot ar IIIB un salīdzinot ar IIIC un BRAF V600 mutācijas tips – V600E salīdzinot ar V600K).

NN = nav nosakāms.

Pamatojoties uz atjauninātajiem datiem ar papildus 29 mēnešu novērojuma periodu, salīdzinājumā ar primāro analīzi (minimālais novērojuma periods 59 mēneši), RFS ieguvums saglabājās ar aprēķināto HR 0,51 (95% TI: 0,42; 0,61) (4. attēls). Piecu gadu RFS rādītājs kombinētajā grupā bija 52% (95% TI: 48; 58) salīdzinājumā ar 36% (95% TI: 32; 41) placebo grupā.

4. attēls Kaplana-Meijera RFS līknes pētījumam BRF115532 (ITT populācija, atjaunoti rezultāti)



Pamatojoties uz 153 notikumiem (60 [14%] kombinētas terapijas grupā un 93 [22%] placebo grupā), kas atbilst 26% no kopējā 597 OS notikumu mērķa skaita; aprēķinātā OS riska attiecība bija 0,57 (95% TI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Šie rezultāti nesasniedza iepriekš noteikto robežu, lai iegūtu statistisku nozīmīgumu šajā pirmajā OS starpposmu analīzē (HR=0,50; p=0,000019). Prognozētās dzīvildzes 1. un 2. gadā pēc randomizācijas bija 97% un 91% kombinētas terapijas grupā un attiecīgi 94% un 83% placebo grupā.

Nesīkšūnu plaušu vēzis Pētījums BRF113928

Efektivitāte un drošums, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, bija pētīts II fāzes trīs kohortu, daudzcentru, nerandomizētā un atvērta tipa pētījumā, kurā iekļāva pacientus ar IV pakāpes NSCLC ar BRAF V600E mutāciju. Primārais mērķa kritērijs bija ORR saskaņā ar norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijiem RECIST 1.1 pēc pētnieka vērtējuma. Sekundārie mērķa kritērija ietvēra DoR, PFS, OS, drošumu un populācijas farmakokinētiku. ORR, DoR un PFS kā jutīguma analīzes rādītāju vērtēja arī Neatkarīga izvērtēšanas komiteja (*Independent Review Committee – IRC*).

Kohortas pētījumā tiek iekļautas secīgi:

- A kohorta: monoterapija (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā), iekļauti 84 pacienti. 78 pacienti iepriekš saņēmuši sistēmisku ārstēšanu metastātiskai slimībai;
- B kohorta: kombinēta terapija (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā un trametinibs 2 mg vienu reizi dienā), iekļauti 59 pacienti. 57 pacienti iepriekš saņēmuši 1-3 sistēmiskas ārstēšanas kursus metastātiskai slimībai. 2 pacientiem nav iepriekš bijusi sistēmiska ārstēšana un viņi bija iekļauti C kohortā iesaistīto pacientu analīzei;
- C kohorta: kombinēta terapija (dabrafenibs 150 mg divas reizes dienā un trametinibs 2 mg vienu reizi dienā), 34 pacienti. Visi pacienti metastātiskas slimības ārstēšanai saņēma pētījuma zāles kā pirmo izvēles līdzekli.

No visiem 93 pacientiem, kuri bija iekļauti B un C kohortā, lai saņemtu kombinētu terapiju, vairums bija baltās rases pārstāvji (>90%), līdzīgā daudzumā sievietes un vīrieši (54% pret 46%), ar vecuma mediānu 64 gadi pacientiem, kuri saņēma otro vai tālāku ārstēšanas kursu, un 68 gadi pacientiem, kuri saņēma pirmo ārstēšanas kursu. Vairums pacientu (94%), kurus iekļāva kohortās kombinētas terapijas saņemšanai, ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums bija 0 vai 1. 26 (28%) nekad nav smēķējuši. Vairumam pacientu bija ne-plakanšūnu histoloģiska atrade. Populācijā, kura iepriekš bija saņēmusi ārstēšanu, 38 pacientiem (67%) bijis viens sistēmisks pretaudzēju ārstēšanas kurss metastātiskai slimībai.

Primārās analīzes laikā pētnieka vērtētā ORR primāram mērķa kritērijam populācijā, kas saņēma pirmo ārstēšanas kursu, bija 61,1% (95% TI, 43,5; 76,9%) un populācijā, kas iepriekš bija saņēmusi ārstēšanu, ORR bija 66,7% (95% TI, 52,9; 78,6%). Šie rezultāti sasniedza statistisku ticamību, lai noraidītu nulles hipotēzi, ka šajā NSCLC populācijā, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ORR bija mazāks vai vienāds ar 30%. IRC vērtētie ORR rezultāti bija atbilstoši pētnieka vērtējumam. Kombinācijas ar trametinibu efektivitāte bija pārāka, netieši salīdzinot ar dabrafenibu monoterapijā A kohortā. Gala efektivitātes analīze, kas veikta 5 gadus pēc pirmās devas ievadīšanas pēdējam pacientam, ir parādīta 15. tabulā.

15. tabula Efektivitātes kopsavilkums kombinētu terapiju saņēmušām kohortām, pamatojoties uz pētnieka un neatkarīga radiologa pārskatu

Mērķa kritērijs	Vērtētājs	Kombinētas terapijas pirmais kurss N=36 ¹	Kombinētas terapijas otrs un tālāks kurss N=57 ¹
Kopējā apstiprinātā atbildes reakcija n (%) (95% TI)	Pētnieks	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)
DoR mediāna Mēneši (95% TI)	Pētnieks	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
PFS mediāna Mēneši (95% TI)	Pētnieks	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)
OS mediāna Mēneši (95% TI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Datu vākšanas beigu datums: 2021. gada 7. janvāris.

QT intervāla pagarināšanās

Visnopietnākā QTc pagarināšanās par > 60 milisekundēm (ms) novērota 3 % ar dabrafenibu ārstēto indivīdu (vienam — > 500 ms integrētajā drošuma vērtēšanas populācijā). III fāzes MEK115306 pētījumā nevienam no pacientiem, kas ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu, nebija QTcB pagarināšanās līdz > 500 ms; QTcB palielināšanās vairāk nekā 60 ms no sākotnējiem rādītājiem bija 1 % (3/209) pacientu. III fāzes MEK116513 pētījumā četriem pacientiem (1 %), kas tika ārstēti ar trametinibu kombinācijā ar dabrafenibu bija 3. pakāpes QTcB palielināšanās (> 500 ms). Diviem no šiem pacientiem bija 3. pakāpes QTcB pieaugums (> 500 ms), kas arī bija > 60 ms pieaugums no sākotnējiem rādītājiem.

Iespējamā dabrafeniba ietekme uz QT intervāla pagarināšanos bija vērtēta īpašā daudzdevu QT intervāla pētījumā. 32 pētāmās personas ar pozitīvu BRAF V600E mutācijas statusu divas reizes dienā lietoja supraterapeitiskas dabrafeniba 300 mg devas. Netika novērota klīniski nozīmīga dabrafeniba vai tā metabolītu ietekme uz QTc intervālu.

Citi pētījumi - drudža vadības analīze

Pētījums CPDR001F2301 (COMBI-i) un pētījums CDRB436F2410 (COMBI-Aplus).

Pacientiem, kurus ārstē ar dabrafeniba un trametiniba kombinēto terapiju, novēro drudzi. Sākotnējie reģistrācijas pētījumi par kombinēto terapiju nerezecējamās vai metastātiskās melanomas gadījumā (COMBI-d un COMBI-v; kopā N=559) un adjuvantas melanomas gadījumā (COMBI-AD, N=435) ieteica pārtraukt tikai dabrafeniba lietošanu drudža gadījumā (drudzis $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). Divos turpmākajos pētījumos ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu (COMBI-i kontroles grupa, N=264) un adjuvantu melanomu (COMBI-Aplus, N=552) ieteica pārtraukt abu zāļu lietošanu, ja pacienta temperatūra ir $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) vai pie pirmajiem drudža simptomiem (COMBI-i; COMBI-Aplus atkārtota drudža gadījumā). COMBI-i un COMBI-Aplus novēroja mazāku 3/4. pakāpes drudža sastopamību, komplikētu drudzi, hospitalizāciju drudža īpaši uzraugāmo blakusparādību dēļ (*Adverse Events of Special Interest - AESIs*), drudža AESIs noturības ilgumu un pastāvīgu abu zāļu lietošanas pārtraukšanu drudža AESIs dēļ (pēdējais tikai adjuvanta apstākļos) salīdzinājumā ar COMBI-d, COMBI-v un COMBI-AD. COMBI-Aplus pētījumā tika sasniegts primārais mērķa kritērijs ar salikto rādītāju 8,0% (95% TI: 5,9; 10,6) 3/4. pakāpes drudzim, hospitalizācijai drudža dēļ vai pastāvīgai terapijas pārtraukšanai drudža dēļ, salīdzinot ar 20,0% (95% TI % CI: 16,3; 24,1) vēsturiskajai kontrolei (COMBI-AD)

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par dabrafenibu melanomas ļaundabīgu audzēju ārstēšanai vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas dabrafenibs uzsūcas, un laika mediāna, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā, ir 2 stundas pēc devas lietošanas. Iekšķīgi lietota dabrafeniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 95 % (90 % TI: 81, 110 %). Dabrafeniba iedarbība (C_{\max} un AUC) pieauga proporcionāli devai robežās no 12 līdz 300 mg, pēc vienreizējas devas lietošanas, taču, lietojot atkārtotu devu veidā divas reizes dienā, pieaugums bija mazāks nekā proporcionāli devai. Atkārtotas lietošanas gadījumā novēroja iedarbības samazināšanos, iespējams, pašām zālēm inducējot savu metabolismu. Vidējais akumulācijas AUC, vērtējot 18. dienu pret 1. dienu, bija 0,73. Pēc 150 mg devas lietošanas divas reizes dienā C_{\max} , AUC(0- τ) un koncentrācija pirms zāļu devas lietošanas (C_{τ}) vidējā ģeometriskā vērtība bija attiecīgi 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml un 26 ng/ml.

Dabrafeniba lietošana kopā ar uzturu samazināja biopieejamību (C_{\max} un AUC samazinājās attiecīgi par 51 % un 31 %) un kavēja dabrafeniba kapsulu uzsūkšanos, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Izkliede

Dabrafenibs saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un piesaiste ir 99,7 %. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā pēc intravenozas mikrodevas ievadīšanas ir 46 l.

Biotransformācija

Dabrafeniba metabolismu galvenokārt mediē CYP2C8 un CYP3A4, veidojoties hidroksidabrafenibam, kurš tālāk ar CYP3A4 starpniecību tiek oksidēts līdz karboksidabrafenibam. Karboksidabrafenibs var tikt neenzimātiski dekarboksilēts līdz demetildabrafenibam. Karboksidabrafenibs tiek izvadīts no organisma ar žulti un urīnu. Demetildabrafenibs var veidoties arī zarnās un tikt reabsorbēts. Demetildabrafenibs ar CYP3A4 starpniecību tiek metabolizēts līdz oksidatīviem metabolītiem. Hidroksidabrafeniba terminālais eliminācijas pusperiods ir līdzīgs kā sākotnējam savienojumam, kura eliminācijas pusperiods ir 10 stundas, savukārt karboksi- un demetilmabolītiem ir garāks eliminācijas pusperiods (21–22 stundas). Vidējā metabolītu AUC attiecība pret sākotnējās vielas AUC pēc atkārtotu devu lietošanas hidroksi-, karboksi- un demetildabrafenibam bija attiecīgi 0,9, 11 un 0,7. Pamatojoties uz iedarbību, relatīvo stīprumu un farmakokinētiskajām īpašībām, gan hidroksi-, gan demetildabrafenibs varētu ietekmēt dabrafeniba klīnisko aktivitāti, savukārt karboksidabrafeniba aktivitāte nav uzskatāma par nozīmīgu.

Zāļu savstarpējās mijiedarbības potenciāla izvērtējums *in vitro*

In vitro dabrafenibs ir cilvēka P-glikoproteīna (Pgp) un cilvēka BCRP substrāts. Tomēr šiem transportētājiem ir minimāla ietekme uz iekšķīgi lietota dabrafeniba biopieejamību un elimināciju, un klīniski nozīmīgas zāļu savstarpējās mijiedarbības risks ar Pgp vai BCRP (krūts vēža rezistences proteīns - *breast cancer resistance protein*) inhibitoriem ir zems. Ne dabrafenibs, ne kāds no tā 3 galvenajiem metabolītiem nav Pgp inhibitors *in vitro*.

Kaut arī dabrafenibs un tā metabolīti (hidroksidabrafenibs, karboksidabrafenibs un desmetildabrafenibs) *in vitro* bija organisko anjonu transportētāju (OAT) 1 un OAT3 inhibitori, un dabrafenibs ar tā desmetildabrafeniba metabolītiem *in vitro* bija organisko katjonu transportētāju 2 (OCT2) inhibitori, pamatojoties uz dabrafeniba un tā metabolītu klīnisko iedarbību, zāļu mijiedarbības risks ar šiem transportētājiem ir minimāls.

Eliminācija

Terminālais dabrafeniba eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas intravenozas mikrodevas lietošanas ir 2,6 stundas. Dabrafeniba terminālais eliminācijas pusperiods pēc vienreizējas iekšķīgas devas lietošanas ir 8 stundas, jo pēc iekšķīgas lietošanas rodas absorbcijas ierobežota eliminācija (*flip-flop* farmakokinētika). Intravenozi ievadītu zāļu plazmas klīrenss ir 12 l/h.

Pēc iekšķīgas devas lietošanas galvenais dabrafeniba eliminācijas ceļš ir metabolisms, kuru mediē CYP3A4 un CYP2C8. Ar dabrafenibu saistītie savienojumi tiek izvadīti galvenokārt ar fēcēm: fēcēs konstatē 71 % no iekšķīgi lietotās devas; 23 % konstatē urīnā metabolītu veidā.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka nedaudz paaugstināts bilirubīna un/vai AsAT līmenis (pēc Nacionālā Vēža institūta [*National Cancer Institute*, NCI] klasifikācijas) būtiski neietekmē iekšķīgi lietota dabrafeniba klīrensu. Turklāt viegli aknu darbības traucējumi, ko definē pēc bilirubīna un AsAT vērtības, būtiski neietekmēja dabrafeniba metabolītu koncentrāciju plazmā. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami. Tā kā metabolisms aknās un izdalīšanās ar žulti ir galvenie dabrafeniba un tā metabolītu eliminācijas ceļi, dabrafenibs jālieto piesardzīgi pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka viegli nieru darbības traucējumi neietekmē iekšķīgi lietota dabrafeniba klīrensu. Lai gan dati par vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežoti, tie varētu liecināt, ka klīniski nozīmīgas ietekmes nav. Dati par indivīdiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums būtiski neietekmē dabrafeniba farmakokinētiku. Vecums lielāks par 75 gadiem bija nozīmīgs karboksi- un demetildabrafeniba koncentrācijas plazmā prognostiskais faktors, un indivīdiem, kuru vecums bija ≥ 75 gadiem, iedarbība bija par 40 % lielāka nekā indivīdiem, kuru vecums bija < 75 gadiem.

Ķermeņa masa un dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, dzimums un ķermeņa masa ietekmē iekšķīgi lietota dabrafeniba klīrensu; ķermeņa masa ietekmēja arī izkļiedes tilpumu un izkļiedes klīrensu pēc iekšķīgas lietošanas. Šīs farmakokinētiskās atšķirības netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Rase

Populācijas farmakokinētikas analīze uzrādīja, ka aziātu un baltās rases pacientiem dabrafeniba farmakokinētikas atšķirības nav nozīmīgas. Dati, lai novērtētu citas rases piederības iespējamo ietekmi uz dabrafeniba farmakokinētiku, nav pietiekami.

Pediātriskā populācija

Pētījumi, lai izpētītu dabrafeniba farmakokinētiku pediātriskajiem pacientiem, nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dabrafeniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti. Dabrafenibs nebija mutagēns vai klastogēns, izmantojot *in vitro* testus ar baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām, kā arī graužēju mikrokodoliņu testā *in vivo*.

Kombinētajos mātīšu fertilitātes un agrīnās embrionālās un embriofetālās attīstības pētījumos ar žurkām grūsnām mātītēm, lietojot 300 mg/kg dienā (kas aptuveni 3 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam, rēķinot pēc AUC), samazinājās dzelteno ķermeņu skaits olnīcās, taču konstatēja ietekmi uz seksuālās aktivitātes ciklu, pārošanos vai fertilitātes rādītājiem. Lietojot devu 300 mg/kg dienā, novēroja attīstības toksicitāte, ieskaitot embriofetālās, kambaru starpsienas defektus un aizkrūts dziedera formas izmaiņas, savukārt, lietojot devu ≥ 20 mg/kg dienā ($\geq 0,5$ reizes no klīniskās iedarbības cilvēkam, rēķinot pēc AUC), novēroja aizkavētu skeleta veidošanos un samazinātu augļa svārs.

Tēviņu fertilitātes pētījumi ar dabrafenibu nav veikti. Tomēr atkārtotu devu pētījumos žurkām un suņiem novēroja sēklinieku deģenerāciju/nomākumu ($\geq 0,2$ reizes no klīniskās iedarbības cilvēkam, rēķinot pēc AUC). Pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda žurkām un suņiem joprojām bija vērojamas izmaiņas sēkliniekos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Suņiem (≥ 2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību, rēķinot pēc AUC) novēroja ietekmi uz sirdi un asinsvadiem, ieskaitot vainagartēriju deģenerāciju/nekrozi un/vai asiņošanu, sirds atrioventrikulārā vārstuļa hipertrofiju/asiņošanu un priekškambaru fibrovaskulāru proliferāciju. Pelēm novēroja artēriju/perivaskulāru lokālu iekaisumu dažādos audos un žurkām novēroja palielinātu aknu artēriju deģenerācijas un spontānas kardiomiocītu deģenerācijas sastopamību ar iekaisumu (spontāna kardiomiopātija) (žurkām un pelēm klīniskā iedarbība bija pārsniegta attiecīgi $\geq 0,5$ reizes un $0,6$ reizes). Pelēm novēroja ietekmi uz aknām, tai skaitā hepatocelulāru nekrozi un iekaisumu ($\geq 0,6$ reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību). Vairākiem suņiem, lietojot devu ≥ 20 mg/kg dienā (≥ 9 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, rēķinot pēc AUC), novēroja bronhoalveolāru plaušu iekaisumu, un tas bija saistīts ar seklu un/vai apgrūtinātu elpošanu.

Suņiem un žurkām, kam lietoja dabrafenibu, novēroja atgriezenisku ietekmi uz hematoloģiskajiem rādītājiem. Līdz 13 nedēļas ilgos pētījumos suņiem un žurkām (attiecīgi ≥ 10 un $1,4$ reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību), novēroja samazinātu retikulocītu skaitu un/vai eritrocītu masu.

Juvenilās toksicitātes pētījumos ar žurkām ($\geq 0,2$ reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, rēķinot pēc AUC) novēroja ietekmi uz augšanu (mazāks garo kaulu garums), renālu toksicitāti (nogulsnes kanāļos, palielināta kortikālu cistu sastopamība un tubulāra bazofīlija, kā arī atgriezeniska paaugstināta urīnvielas un/vai kreatinīna koncentrācija) un testikulāru toksicitāti (deģenerācija un kanāļu paplašināšanās).

Dabrafenibs bija fototoksisks *in vitro* peļu fibroblastu 3T3 *Neutral Red Uptake* (NRU) testā un *in vivo* fototoksicitātes pētījumā, pelēm bez apmatojuma iekšķīgi lietojot ≥ 100 mg/kg devas (> 44 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību, rēķinot pēc C_{max}).

Kombinācija ar trametinibu

Pētījumā suņiem, kurā trametinibs un dabrafenibs kombinācijā tika lietots 4 nedēļas, kuņģa-zarnu trakta toksicitātes pazīmes un samazināta aizkrūts dziedzera limfoīdo šūnu veidošanās tika novērota pie mazākām devām, nekā lietojot trametinibu vienu pašu. Citādi, tika novērotas līdzīgas toksicitātes kā salīdzināmos monoterapijas pētījumos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulu saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts
Koloidāls silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)
Hipromeloze (E464)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Šellaka
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta, necaurspīdīga augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar skrūvējamu polipropilēna vāciņu un silikagela desikantu.

Katra pudele satur 28 vai 120 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 26. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas
dabrafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 50 mg dabrafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

28 kapsulas
120 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Satur mitruma uzsūcēju. To nedrīkst izņemt vai norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tafinlar 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafinlar 50 mg kapsulas
dabrafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 50 mg dabrafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

28 kapsulas
120 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas
dabrafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 75 mg dabrafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

28 kapsulas
120 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Satur mitruma uzsūcēju. To nedrīkst izņemt vai norīt.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tafinlar 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tafinlar 75 mg kapsulas
dabrafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 75 mg dabrafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

28 kapsulas
120 kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

dabrafenibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Tafinlar un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tafinlar lietošanas
3. Kā lietot Tafinlar
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tafinlar
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Tafinlar un kādam nolūkam to lieto

Tafinlar ir zāles, kuru sastāvā ir aktīvā viela dabrafenibs. To lieto monoterapijā vai kombinācijā ar citām trametinību saturošām zālēm pieaugušajiem, lai ārstētu ādas vēža veidu, ko sauc par melanomu, kas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām vai nav likvidējama ķirurģiski.

Tafinlar kombinācijā ar trametinību lieto arī, lai novērstu melanomas atjaunošanos pēc tās likvidēšanas ķirurģiski.

Tafinlar kombinācijā ar trametinību lieto arī, lai ārstētu plaušu vēža veidu, ko sauc par nesīkšūnu plaušu vēzi (NSCLC – *non-small cell lung cancer*).

Abu vēžu gadījumā ir īpašas izmaiņas (mutācija) gēnā, ko sauc par BRAF, V600 pozīcijā. Šī mutācija gēnā varētu būt izraisījusi vēža attīstību. Jūsu zāles iedarbojas uz olbaltumvielām, kuras veidojas no šī mutētā gēna, un palēnina vai aptur vēža attīstību.

2. Kas Jums jāzina pirms Tafinlar lietošanas

Tafinlar var lietot tikai tādas melanomas un NSCLC ārstēšanai, kurai ir BRAF mutācija. Tādēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas Jūsu ārsts veiks pārbaudi, lai noteiktu šīs mutācijas esamību.

Ja ārsts izlemj, ka Jums jālieto Tafinlar kombinācijā ar trametinību, **uzmanīgi izlasiet trametinība instrukciju, kā arī šo instrukciju.**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, vaicājiet ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

Nelietojiet Tafinlar šādos gadījumos

- **ja Jums ir alerģija** pret dabrafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka tas attiecināms uz Jums, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Tafinlar lietošanas konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārstam jāzina, ja Jums:

- ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
- ir vai jebkad iepriekš ir bijuši jebkādi **nieru darbības traucējumi**.
Jūsu ārsts var paņemt asins paraugus, lai kontrolētu Jūsu aknu un nieru darbību, kamēr Jūs lietojat Tafinlar.
- **ir bijis cita veida vēzis (ne melanoma vai NSCLC)**, jo Jums var būt lielāks risks, ka Tafinlar lietošanas laikā attīstīsies ādas vēzis un vēzis citā orgānā (ne ādā).

Pirms Tafinlar lietošanas kombinācijā ar trametinibu, ārstam arī jāzina, ja Jums:

- ir sirdsdarbības traucējumi, piemēram, sirds mazspēja vai traucēta sirdsdarbība.
- ir problēmas ar acīm, tostarp nosprostota vēna, kas aizvada asinis no acs (tīklenes vēnu oklūzija) vai pietūkums acī, ko varētu izraisīt šķidrums noplūde (horioretinopātija).
- ir kādi plaušu vai elpošanas traucējumi, tostarp apgrūtināta elpošana bieži kopā ar sausu klepu, elpas trūkumu un nogurumu.
- ir vai ir bijuši kādi kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, divertikulīts (iekaisuši maisveida veidojumi resnajā zarnā) vai metastāzes kuņģa-zarnu traktā.

Ja domājat, ka kaut kas no minētā varētu būt attiecināms uz Jums, **konsultējieties ar savu ārstu**.

Stāvokļi, kuriem Jums jāpievērš uzmanība

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Tafinlar, rodas citi stāvokļi, kuri var būt nopietni. Jums jāzina par svarīgām pazīmēm un simptomiem, kuriem jāpievērš uzmanība, lietojot šīs zāles. Daži no šiem simptomiem (asiņošana, drudzis, ādas izmaiņas un redzes traucējumi) ir īsumā pieminēti šajā punktā, taču sīkāka informācija ir sniegta 4. punktā “Iespējamās blakusparādības”.

Asiņošana

Tafinlar lietošana kombinācijā ar trametinibu var izraisīt nopietnu asiņošanu, tostarp Jūsu smadzenēs, gremošanas sistēmā (piemēram, kuņģī, taisnajā zarnā vai zarnās), plaušās, un citos orgānos, un var izraisīt nāvi. Simptomi var ietvert:

- galvassāpes, reiboni, vai nespēku,
- asinis izkārnījumos vai melnus izkārnījumus,
- asinis urīnā,
- sāpes vēderā,
- klepu / vemšanu ar asins piejaukumu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem.

Drudzis

Lietojot Tafinlar vai Tafinlar un trametiniba kombināciju, var rasties drudzis, lai gan tas ir vairāk iespējams, ja lietojat kombinētu ārstēšanu (skatīt arī 4. punktu). Dažos gadījumos, cilvēkiem, kuriem ir drudzis, var attīstīties pazemināts asinsspiediens, reibonis vai citi simptomi.

Ja Jums ir temperatūra virs 38°C, vai, ja jūtat drudža sākšanos, lietojot Jums parakstītās zāles, **nekavējoties pastāstiet to savam ārstam**.

Sirdsdarbības traucējumi

Tafinlar var izraisīt sirdsdarbības traucējumus vai paasināt jau esošas sirds problēmas (skatīt arī “Sirds slimības” 4. punktā) cilvēkiem, kas lieto Tafinlar kombinācijā ar trametinibu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir sirds slimība. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Tafinlar kombinācijā ar trametinibu un šo zāļu lietošanas laikā Jūsu ārsts veiks pārbaudes, lai pārlicinātos, ka Jūsu sirds darbojas pilnvērtīgi. Nekavējoties ziņojiet ārstam, ja jūtat sirdsklauves, paātrinātu vai neregulāru sirdsdarbību, vai ja Jums rodas reibonis, nogurums, apreibuma sajūta, elpas trūkums vai kāju pietūkums. Ja nepieciešams, ārsts var izlemt pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm vai izbeigt to pavisam.

Izmaiņas Jūsu ādā, kas var liecināt par jaunu ādas vēzi

Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un regulāri to lietošanas laikā.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja pamanāt jebkādas ādas pārmaiņas šo zāļu lietošanas laikā vai pēc ārstēšanas (skatīt arī 4. punktu).

Acu bojājumi

Šo zāļu lietošanas laikā ārstam jāveic Jums acu izmeklējumi.

Nekavējoties informējiet ārstu, ja ārstēšanas laikā Jums rodas acu apsārtums un kairinājums, redzes miglošanās, sāpes acīs vai citas redzes izmaiņas (skatīt arī 4. punktu).

Tafinlar lietojot kombinācijā ar trametinibu var rasties acu bojājumi, tostarp aklums. Trametinibs nav ieteicams, ja jebkad agrāk ir bijis acs vēnas nosprostojums (tīklenes vēnas oklūzija). Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas sekojoši ar acīm saistīti simptomi: neskaidra redze, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas, krāsainu punktu redzēšana vai oreola (izplūdušas kontūras ap priekšmetiem) saskatīšana ārstēšanas laikā. Ja nepieciešams, ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai izbeigt to pavisam.

➔ **Izlasiet informāciju par drudzi, ādas izmaiņām un acu bojājumiem šīs instrukcijas 4. punktā. Ja Jums rodas jebkādas no minētajām pazīmēm un simptomiem, pastāstiet par to savam ārstam, farmaceītam vai medmāsai.**

Aknu darbības traucējumi

Tafinlar, lietots kombinācijā ar trametinibu, var izraisīt aknu darbības traucējumus, kas var radīt smagus stāvokļus, piemēram, hepatītu un aknu mazspēju, kas var būt letāli. Jūsu ārsts veiks Jums regulāras pārbaudes. Pazīmes, ka Jums ir aknu darbības traucējumi var ietvert:

- apetītes zudumu,
- sliktu dūšu (nelabumu),
- vemšanu,
- sāpes kuņģī (vēderā),
- ādas vai acu baltumu dzeltenīgumu (dzelti),
- tumšas krāsas urīnu,
- ādas niezi.

Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem.

Muskuļu sāpes

Tafinlar, lietots kombinācijā ar trametinibu, var izraisīt muskuļu noārdīšanos (rabdomiolīzi), **nekavējoties informējiet savu ārstu**, ja Jums rodas kādi no šiem simptomiem:

- sāpes muskuļos;
- tumšas krāsas urīns nieru bojājuma dēļ.

Ja nepieciešams, ārsts var izlemt pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai izbeigt to pavisam.

Kuņģa vai zarnu plīsums (perforācija)

Tafinlar un trametiniba kombinācijas lietošana var palielināt plīsumu veidošanās risku zarnu sienās. **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums ir stipras sāpes vēderā.

Nopietnas ādas reakcijas

Cilvēkiem, kuri lieto Tafinlar kombinācijā ar trametinibu, ziņots par nopietnām ādas reakcijām.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkādas izmaiņas savā ādā (skatīt 4. punktu par simptomiem, kuri jāzina).

Iekaisuma slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus

Iekaisuma slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus (sarkoidoze). Biežākie sarkoidozes simptomi var būt klepus, elpas trūkums, limfmezglu pietūkums, redzes traucējumi, drudzis, nogurums, sāpes un pietūkums locītavās, kā arī jutīgi pacēlumi uz ādas. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, pastāstiet par to ārstam.

Imūnās sistēmas traucējumi

Tafinlar kombinācijā ar trametinibu retos gadījumos var izraisīt saslimšanu (hemofagocītisku limfohistiocitozi vai HLH), kad imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek sauktas par histiocītiem un limfocītiem. Simptomi var ietvert palielinātas aknas un/vai liesu, izsitumus uz ādas, palielinātus limfmezglus, apgrūtinātu elpošanu, noslieci uz zilumu veidošanos, nieru darbības novirzes un sirds darbības problēmas. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums vienlaicīgi rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas.

Bērni un pusaudži

Tafinlar nav ieteicams bērniem un pusaudžiem. Tafinlar ietekme uz cilvēkiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav zināma.

Citas zāles un Tafinlar

Pirms ārstēšanas uzsākšanas pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm.

Dažas zāles var ietekmēt Tafinlar darbību vai palielināt blakusparādību rašanās iespējamību. Tafinlar var ietekmēt arī dažu citu zāļu darbību. Pie tādām pieder:

- **pretapaugļošanās (kontracepcijas) līdzekļi**, kuri satur hormonus, piemēram, tabletes, injekcijas vai plāksteri;
- varfarīns un acenokumarols, zāles, kuras lieto, lai **šķidrinātu asinis**;
- digoksīns, ko lieto **sirds slimību** ārstēšanai;
- zāles **sēnišu infekciju** ārstēšanai, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols;
- daži kalcija kanālu blokatori, ko lieto **paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai**, piemēram, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns vai verapamils;
- zāles **vēža** ārstēšanai, piemēram, kabazitaksels;
- dažas zāles **taukvielu (lipīdu) līmeņa pazemināšanai** asinīs, piemēram, gemfibrozils;
- dažas zāles, ko lieto noteiktu **psihiatrisku stāvokļu** ārstēšanai, piemēram, haloperidols;
- dažas **antibiotikas**, piemēram, klaritromicīns, doksiciklīns un telitromicīns;
- dažas zāles **tuberkulozes (TBC)** ārstēšanai, piemēram, rifampicīns;
- dažas zāles, kuras pazemina **holesterīna** līmeni, piemēram, atorvastatīns un simvastatīns;
- daži **imūnsupresanti**, piemēram, ciklosporīns, takrolīms un sirolīms;
- dažas **pretiekaisuma** zāles, piemēram, deksametazons un metilprednizolons;
- dažas zāles **HIV infekcijas** ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs, amprenavīrs, indinavīrs, darunavīrs, delavirdīns, efavirenzs, fosamprenavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, tipranavīrs, sakvinavīrs un atazanavīrs;
- dažas zāles, ko izmanto **sāpju mazināšanai**, piemēram, fentanils un metadons;
- zāles krampju (**epilepsijas**) ārstēšanai, piemēram, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, valproiskābe vai karbamazepīns;
- **antidepresanti, piemēram**, nefazodons un augu valsts līdzeklis divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

➔ **Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai**, ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm (vai, ja neesat pārliecināts). Ārsts var izlemt pielāgot Jūsu zāļu devu.

Glabājiet sarakstu ar Jūsu lietotajām zālēm, lai vienmēr varētu to parādīt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Tafinlar nav ieteicams lietošanai grūtniecības laikā.

- Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tafinlar nav ieteicams lietošanai grūtniecības laikā, jo tas, iespējams, var radīt kaitējumu vēl nedzimušam bērnam.
- Ja esat sieviete, kurai var būt grūtniecība, Jums Tafinlar lietošanas laikā un vēl vismaz 2 nedēļas pēc tā lietošanas beigām un vismaz 16 nedēļas pēc pēdējās trametiniba devas, lietojot to kombinācijā ar Tafinlar, jāizmanto droša kontracepcijas metode.
- Hormonālie kontracepcijas līdzekļi (piemēram, tabletes, injekcijas vai plāksteri) Tafinlar vai kombinētas terapijas (Tafinlar, kā arī trametiniba) lietošanas laikā var nedarboties tik labi. Jums jāizmanto cita efektīva kontracepcijas metode, lai Jums neiestātos grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā. Lūdziet padomu ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums iestājas grūtniecība šo zāļu lietošanas laikā, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Tafinlar nav ieteicams lietot, barojot bērnu ar krūti.

Nav zināms, vai šo zāļu sastāvdaļas var nonākt mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti, Jums jāinformē par to ārsts. Jūs un Jūsu ārsts izlemsiet, vai Jūs lietosiet šīs zāles, vai barosiet bērnu ar krūti.

Fertilitāte - vīriešiem un sievietēm

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka aktīvā viela dabrafenibs var neatgriezeniski samazināt auglību vīriešiem. Turklāt vīriešiem, kuri lieto Tafinlar, var būt samazināts spermatozoīdu skaits, un normāls spermatozoīdu skaits pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas var neatjaunoties.

Pirms ārstēšanas ar Tafinlar uzsākšanas konsultējieties ar ārstu par veidiem, kā uzlabot iespējas kļūt par vecākiem nākotnē.

Tafinlar lietošana ar trametinibu: trametinibs var negatīvi ietekmēt gan vīriešu, gan sieviešu auglību.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu ietekmi uz spermatozoīdu skaitu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tafinlar var izraisīt blakusparādības, kuras var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai izmantot mehānismus.

Izvairieties no transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu izmantošanas, ja Jums ir redzes traucējumi vai ja jūtaties noguris vai nespēcīgs, vai ja Jums ir zems enerģijas līmenis.

Šo blakusparādību apraksti ir sniegti 2. un 4. punktā.

Ja Jums ir kādas neskaidrības, pārrunājiet tās ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Pat Jūsu slimība, simptomi un ārstēšana var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai izmantot mehānismus.

3. Kā lietot Tafinlar

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikuši. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Cik daudz zāļu lietot

Parastā Tafinlar deva, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu, ir divas 75 mg kapsulas divas reizes dienā (kas atbilst dienas devai 300 mg). Ieteicamā trametiniba deva, ja to lieto kopā ar Tafinlar, ir 2 mg vienu reizi dienā.

Ja Jums radīsies blakusparādības, Jūsu ārsts var izlemt, ka Jums jālieto mazāka deva.

Ja ieteicama devas samazināšana, Tafinlar pieejams arī 50 mg kapsulu veidā.

Nelietojiet Tafinlar vairāk, nekā ārsts ieteicis, jo tas var paaugstināt blakusparādību risku.

Kā lietot šīs zāles

Norijiet kapsulas veselas kopā ar ūdeni, vienu pēc otras.

Nekošļājiet vai nesasmalciniet kapsulas, jo pretējā gadījumā tās zaudēs efektivitāti.

Lietojiet Tafinlar divas reizes dienā tukšā dūšā. Tas nozīmē, ka:

- pēc Tafinlar lietošanas Jums jānogaida **vismaz 1 stunda** pirms ēšanas vai
- pēc ēšanas Jums jānogaida **vismaz 2 stundas** pirms Tafinlar lietošanas.

Lietojiet Tafinlar no rīta un vakarā, ar aptuveni 12 stundu starplaiku. Lietojiet rīta un vakara Tafinlar devas vienos un tajos pašos laikos katru dienu. Tādējādi iespēja atcerēties par kapsulu lietošanu palielināsies.

Nelietojiet Tafinlar rīta un vakara devas vienlaicīgi.

Ja esat lietojis Tafinlar vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Tafinlar kapsulu, **sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, lai saņemtu ieteikumus**. Ja iespējams, parādiet viņiem Tafinlar iepakojumu ar šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Tafinlar

Ja devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk nekā 6 stundām, lietojiet to, tiklīdz atceraties.

Ja devas lietošanas laiks nokavēts par vairāk nekā 6 stundām, izlaidiet šo devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet lietot kapsulas parastajos laikos, kā ierasts.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Tafinlar

Lietojiet Tafinlar tik ilgi, cik iesaka ārsts. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien to neiesaka darīt ārsts, farmaceits vai medmāsa.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kā Jums vajadzētu lietot Tafinlar kombinācijā ar trametinību

- Lietojiet Tafinlar kombinācijā ar trametinību tieši tā, kā ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums teicis. Nemainiet devu vai nepārtrauciet Tafinlar vai trametinība lietošanu, ja vien ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums to nav teicis.
- Lietojiet **Tafinlar divas reizes dienā, un trametinību vienu reizi dienā**. Lietot abas zāles vienā laikā katru dienu var kļūt par labu ieradumu. Tafinlar devas jālieto ar aptuveni 12 stundu starplaiku. Trametinību lietojot kombinācijā ar Tafinlar, tas jālieto vai nu ar Tafinlar rīta devu vai Tafinlar vakara devu.
- Lietojiet Tafinlar un trametinību tukšā dūšā, vismaz vienu stundu pirms vai divas stundas pēc ēšanas. Uzdzeriet pilnu glāzi ūdens.
- Ja esat izlaidis Tafinlar vai trametinība devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu un lietojiet tikai nākamo devu ierastajā laikā:
 - Ja tas ir mazāks nekā 6 stundas, līdz nākamai plānotai Tafinlar devai, kas tiek lietota divas reizes dienā.
 - Ja tas ir mazāks nekā 12 stundas, līdz nākamai plānotai trametinība devai, kas tiek lietota vienu reizi dienā.
- Ja esat lietojis pārāk daudz Tafinlar vai trametinība, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu. Ja iespējams, paņemiet Tafinlar kapsulas un trametinība tabletes sev līdzī. Ja iespējams, parādiet viņiem Tafinlar un trametinība iepakojumu ar lietošanas instrukcijām.
- Ja Jums rodas blakusparādības ārsts var izlemt, ka Jums jālieto mazākas Tafinlar un / vai trametinība devas. Lietojiet tieši tādas Tafinlar un trametinība devas kā ārsts, medmāsa vai farmaceits Jums teicis.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Iespējamās nopietnās blakusparādības

Ar asiņošanu saistīti sarežģījumi

Tafinlar var izraisīt nopietnas asiņošanas problēmas, it īpaši Jūsu smadzenēs, lietojot kombinācijā ar trametinibu. Nekavējoties ziņojiet savam ārstam vai medmāsai un vērsieties pēc medicīniskās palīdzības, ja Jums ir kādas neparastas asiņošanas pazīmes, tostarp:

- galvassāpes, reibonis vai vājums;
- asiņu vai asins recekļu atklepošana;
- vemšana ar asinīm vai vēmekļi, kas izskatās līdzīgi kafijas biežumiem;
- sarkani vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi.

Drudzis

Tafinlar lietošana var izraisīt drudzi vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem. **Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums šo zāļu lietošanas laikā rodas drudzis (38 °C vai augstāka temperatūra) vai ja jūtat drudža sākšanos.** Viņi veiks pārbaudes, lai noskaidrotu, vai drudzim ir kāds cits cēlonis, un cīnīsies ar attiecīgo problēmu.

Dažos gadījumos cilvēkiem, kuriem ir drudzis, var būt zems asinsspiediens un reibonis. Ja drudzis ir stiprs, Jūsu ārsts var ieteikt Jums pārtraukt lietot Tafinlar vai Tafinlar un trametinibu, kamēr drudža ārstēšanai tiek lietotas citas zāles. Kad drudzis būs kontrolēts, Jūsu ārsts var ieteikt Jums atsākt lietot Tafinlar.

Sirdsdarbības traucējumi

Tafinlar, lietojot kombinācijā ar trametinibu, var ietekmēt to, cik labi Jūsu sirds sūknē asinis. Tas vairāk var ietekmēt cilvēkus, kuriem jau ir ar sirdi saistīti traucējumi. Tafinlar kombinācijā ar trametinibu lietošanas laikā Jūs pārbaudīs, lai konstatētu, vai nav kādu ar sirdi saistītu traucējumu. Ar sirdsdarbības traucējumiem saistītas sekojošas pazīmes un simptomi:

- sajūta, ka ir sirdsklauves vai paātrināta vai neregulāra sirdsdarbība;
- reibonis;
- nogurums;
- apreibuma sajūta;
- elpas trūkums;
- kāju pietūkums.

Pēc iespējas ātrāk **pastāstiet ārstam**, ja Jums rodas jebkurš no šiem simptomiem, neatkarīgi no tā, vai tas parādās pirmo reizi vai pastiprinās.

Ādas pārmaiņas

Cilvēkiem, kuri lieto Tafinlar kombinācijā ar trametinibu, ziņots par nopietnām ādas reakcijām (biežums – nav zināmi). Ja pamanāt jebko no sekojošā:

- sarkanīgi plankumi uz ķermeņa, apļveida vai mērķa formā, ar pūšļiem centrā. Ādas lobīšanās. Čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīm. Šos nopietnos ādas izsitumus var pavadīt drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms);
- plaši izsitumi, drudzis un palielināti limfmezgli [DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem) sindroms vai zāļu paaugstinātas jutības sindroms].

➔ **Pārtrauciet lietot zāles un nekavējoties meklējiet ārsta palīdzību.**

Pacienti, kuri lieto Tafinlar, bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) var rasties cits ādas vēža veids, ko sauc par ādas plakanšūnu vēzi (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC). Citiem var rasties ādas vēža veids, ko dēvē par bazālo šūnu vēzi (*basal cell carcinoma*, BCC). Parasti šis ādas izmaiņas paliek lokālas un ir likvidējamas ķirurģiskā ceļā, un ārstēšanu ar Tafinlar var turpināt bez pārtraukuma.

Daži cilvēki, kuri lieto Tafinlar, var pamanīt arī jaunu melanomu parādīšanos. Šīs melanomas parasti tiek likvidētas ķirurģiski, un ārstēšanu ar Tafinlar var turpināt bez pārtraukuma.

Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu pirms Tafinlar lietošanas uzsākšanas un pēc tam atkārtos pārbaudi ik pēc mēneša šo zāļu lietošanas laikā un 6 mēnešus pēc to lietošanas beigām. Tas vajadzīgs, lai pārbaudītu, vai nav radies jauns ādas vēzis.

Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu galvu, kaklu, muti, limfmezglus un veiks krūšu kurvja un vēdera skenēšanu (DT skenēšanu). Iespējams, Jums veiks arī asins analīzes. Šīs pārbaudes tiek veiktas, lai noteiktu, vai Jūsu organismā neveidojas cits vēzis, tai skaitā plakanšūnu vēzis. Pirms ārstēšanas un tās beigās ieteicams veikt iegurņa izmeklēšanu (sievietēm) un anālu izmeklēšanu.

Tafinlar lietošanas laikā regulāri pārbaudiet ādu.

Ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:

- jauna kārpā;
 - čūla uz ādas vai sārts izsitums, kas asiņo vai nedzīst;
 - dzimumzīmju izmēra vai krāsas izmaiņas;
- ➔ **informējiet ārstu, farmaceitu vai medmāsu, pēc iespējas ātrāk**, ja jebkurš no šiem simptomiem rodas pirmoreiz vai pasliktinās.

Lietojot Tafinlar kombinācijā ar trametinību, var rasties **ādas reakcijas (izsitumi)**. **Pastāstiet ārstam**, ja Jums rodas ādas izsitumi, lietojot Tafinlar kombinācijā ar trametinību.

Acu bojājumi

Pacienti, kuri lieto Tafinlar vienu pašu, retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem) var rasties acu slimība uveīts, kas var bojāt redzi, ja netiek ārstēts. Tas var rasties bieži (*var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem*) pacientiem, kuri lieto Tafinlar kombinācijā ar trametinību.

Uveīts var attīstīties strauji, un simptomi ietver:

- acu apsārtumu un kairinājumu;
 - neskaidru redzi;
 - sāpes acīs;
 - paaugstinātu jutību pret gaismu;
 - peldošus punktus acu priekšā.
- ➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu**, ja Jums rodas šie simptomi.

Tafinlar, lietojot kombinācijā ar trametinību, var izraisīt ar acīm saistītus sarežģījumus. Trametinibs nav ieteicams, ja jebkad agrāk ir bijis acs vēnas nosprostojums (tīklenes vēnas oklūzija). Ārsts var ieteikt acu izmeklēšanu pirms Tafinlar lietošanas kombinācijā ar trametinību un tā lietošanas laikā. Ārsts var lūgt Jums pārtraukt lietot trametinību vai nosūtīt Jūs pie speciālista, ja Jums rodas ar redzi saistītas pazīmes un simptomi, tostarp:

- redzes zudums;
 - acu apsārtums un kairinājums;
 - krāsainu punktu redzēšana;
 - oreola (izplūdušas kontūras ap priekšmetiem) saskatīšana;
 - neskaidra redze.
- ➔ **Nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu**, ja Jums rodas šie simptomi.

Šādu simptomu rašanās gadījumā ir ļoti svarīgi nekavējoties pastāstīt par to ārstam, farmaceitam vai medmāsai, jo īpaši, ja Jums ir sāpīga, apsārtusi acs un stāvoklis ātri neuzlabojas. Viņi var nozīmēt Jums vizīti pie acu ārsta, lai veiktu pilnīgu acu izmeklēšanu.

Imūnās sistēmas traucējumi

Ja Jums vienlaikus rodas vairāki simptomi, piemēram, drudzis, pietūkuši limfmezgli, zilumi vai izsitumi uz ādas, nekavējoties informējiet ārstu. Tā var būt slimības pazīme, kuras gadījumā imūnsistēma ražo pārāk daudz šūnu, kas cīnās pret infekcijām un tiek dēvētas par histiocītiem un limfocītiem, un tas var izraisīt dažādus simptomus (sauktus par hemofagocītisku limfohistiocitozi), skatīt 2. punktu (biežums “reti”).

Iespējamās blakusparādības pacientiem, kuri lieto tikai Tafinlar

Blakusparādības, ko jūs varat novērot, lietojot Tafinlar vienu pašu, ir sekojošas:

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- papilomas (ādas audzēja veids, kas parasti nav kaitīgs);
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- klepus;
- slikta dūša, vemšana;
- caureja;
- ādas virsējo slāņu sabiezēšana;
- neparasta matu izkrišana vai matu biezuma samazināšanās;
- izsitumi;
- delnu, roku pirkstu vai pēdu apakšējo virsmu apsārtums un pietūkums (skatīt “Ādas pārmaiņas” 4. punktā);
- sāpes locītavās, sāpes muskuļos vai sāpes plaukstās vai pēdās;
- drudzis (skatīt “Drudzis” iepriekš 4. punktā);
- enerģijas trūkums;
- drebuļi;
- vājuma sajūta.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- ietekme uz ādu, tostarp ādas plakanšūnu vēzis (vēža veids), kārpām līdzīgi izaugumi, ādas izaugumi, nekontrolējami ādas veidojumi vai bojājumi (bazālo šūnu karcinoma), sausa āda, nieze un ādas apsārtums, biezas, zvīņojošas vai sasprēgājušas ādas laukumi (aktīniskā keratoze), ādas bojājums, ādas apsārtuma veidošanās, paaugstināta ādas jutība pret sauli.
- aizcietējums;
- gripai līdzīga slimība.

Biežas blakusparādības, kas var uzrādīties Jūsu asins analīzēs

- zems fosfora līmenis asinīs, ko konstatē asins analīzēs;
- paaugstināts cukura (glikozes) līmenis asinīs, ko konstatē asins analīzēs.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- jauna melanoma;
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
- acs iekaisums (uveīts, skatīt “Acu bojājumi” iepriekš 4. punktā);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (kas izraisa stipras sāpes vēderā);
- zemādas tauku slāņa iekaisums (panikulīts);
- nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja;
- nieru iekaisums.

Iespējamās blakusparādības, lietojot Tafinlar kombinācijā ar trametinibu

Lietojojot Tafinlar kombinācijā ar trametinibu, Jums var rasties kāda no blakusparādībām, kas minētas iepriekš, kaut arī to rašanās biežums var mainīties (palielināties vai samazināties).

Jums var rasties arī **papildu blakusparādības, lietojot trametinibu** vienlaicīgi ar Tafinlar.

Pēc iespējas ātrāk pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, vai tas notiek pirmo reizi vai tie kļuvuši izteiktāki.

Lūdzu izlasiet arī trametiniba lietošanas instrukciju, lai iegūtu sīkāku informāciju par iespējamām blakusparādībām, lietojot trametinibu.

Blakusparādības, kuras Jums var rasties, lietojot Tafinlar kombinācijā ar trametinibu, ir šādas:

ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- deguna un rīkles iekaisums;
- pavājināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- reibonis;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- viegla vai nopietna asiņošana dažādās ķermeņa vietās (hemorāģija);
- klepus;
- sāpes vēderā;
- aizcietējums;
- caureja;
- slikta dūša (šķebšanās); vemšana;
- izsitumi, sausa āda, nieze, ādas apsārtuma veidošanās;
- sāpes locītavās, muskuļu sāpes, vai sāpes rokās vai kājās;
- muskuļu spazmas;
- enerģijas trūkums, vājuma sajūta;
- drebuļi;
- plaukstu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- drudzis;
- gripai līdzīga slimība.

Ļoti biežas blakusparādības, kas var uzrādīties Jūsu asins analīzēs

- izmainīti aknu darbības rādītāji.

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- urīnizvades sistēmas infekcija;
- ādas bojājumi, tai skaitā ādas infekcija (celulīts), ādas matu folikulu iekaisums (folikulīts), nagu bojājumi, piemēram, naga pamatnes pārmaiņas, sāpes nagos, kutikulu infekcija un pietūkums, ādas izsitumi ar pūšļiem, kuri pildīti ar strutām, ādas plakanšūnu karcinoma (ādas vēža veids), papilomas (ādas audzēja veids, kas parasti nav kaitīgs), kārpām līdzīgi izaugumi, paaugstināta ādas jutība pret sauli (skatīt iepriekš “Ādas pārmaiņas” iepriekš 4. punktā);
- dehidratācija (zems ūdens vai šķidrums līmenis organismā);
- neskaidra redze, redzes traucējumi, acs iekaisums (uveīts);
- sirds sūknē asinis mazāk efektīvi;
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija);
- lokāls audu pietūkums;
- elpas trūkums;
- sausuma sajūta mutē,
- mutes iekaisums vai čūlas mutes dobumā, gļotādas iekaisums;
- aknei līdzīgas problēmas;
- ādas virsējā slāņa biezuma palielināšanās (hiperkeratoze), biezas, zvīņojošās vai sasprēgājušas ādas laukumi (aktīniskā keratoze), ādas sasprēgāšana vai plaisāšana;
- pastiprināta svīšana, svīšana naktīs;
- neparasta matu izkrišana vai matu biezuma samazināšanās;
- plauktu un pēdu ādas apsārtums un pietūkums;
- zemādas tauku slāņa iekaisums (panikulīts);
- gļotādas iekaisums;
- sejas pietūkums.

Biežas blakusparādības, kuras var uzrādīties asins analīzēs

- samazināts balto asins šūnu skaits;
- samazināts eritrocītu (anēmija), trombocītu (šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt), un noteikta veida leukocītu skaits asinīs (leikopēnija);
- zems nātrijs (hiponatriēmija) vai fosfātu (hipofosfatēmija) līmenis asinīs;
- paaugstināts cukura līmeni asinīs;
- paaugstināts kreatīna fosfokināzes, enzīma, kas galvenokārt atrodams sirdī, galvas smadzenēs un skeleta muskuļos, līmenis;
- paaugstināts dažu vielu (enzīmu), ko ražo aknas, līmenis.

Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- jauna ādas vēža veidošanās (melanoma);
- ādas izaugumi;
- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- izmaiņas acīs, tai skaitā acu pietūkums, kuru izraisījusi šķidrums noplūde (horioretinopātija), pret gaismu jutīgas membrānas acu aizmugurē (tīklene) atdalīšanās no acs slāņiem (tīklenes atslāņošanās) un pietūkums ap acīm;
- sirdsdarbības ātrums, kas ir zemāks par normālu, un/vai sirdsdarbības ātruma samazināšanās;
- plaušu iekaisums (pneimonīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- zarnu iekaisums (kolīts);
- nieru mazspēja;
- nieru iekaisums;
- iekaisuma slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus (sarkoidoze).

Retas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- sirds muskuļa iekaisums (miokardīts), kas var izraisīt elpas trūkumu, drudzi, sirdsklauves un sāpes krūtīs;
- iekaisusi, plēkšņaina āda (eksfoliatīvais dermatīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālo ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Tafinlar

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tafinlar satur

- Aktīvā viela ir dabrafenibs. Katra cietā kapsula satur dabrafeniba mesilātu, kas atbilst 50 mg vai 75 mg dabrafeniba.
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts, koloidāls silīcija dioksīds, sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171) un hipromeloze (E464). Turklāt kapsulas ir apdrukātas ar melnu tinti, kura satur melno dzelzs oksīdu (E172), šellaku un propilēnglikolu.

Tafinlar ārējais izskats un iepakojums

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas kapsulas tumši sarkanā krāsā un ar uzdruku “GS TEW” un “50 mg”.

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas ir necaurspīdīgas kapsulas tumši rozā krāsā un ar uzdruku “GS LHF” un “75 mg”.

Pudeles ir no necaurspīdīgas plastmasas baltā krāsā un tām ir uzskrūvējami plastmasas vāciņi.

Pudelēs ir arī silikagela desikants nelielā cilindriskā iesaiņojumā. Desikantam jāpaliek pudelē, un to nedrīkst ēst.

Tafinlar 50 mg un 75 mg cietās kapsulas ir pieejamas iepakojumos pa 28 vai 120 kapsulām. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.