

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tafinlar 50 mg kõvakapslid

Tafinlar 75 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tafinlar 50 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab dabrafeniibmesilaati, mis vastab 50 mg dabrafeniibile (*Dabrafenibum*).

Tafinlar 75 mg kõvakapslid

Üks kõvakapsel sisaldab dabrafeniibmesilaati, mis vastab 75 mg dabrafeniibile (*Dabrafenibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Tafinlar 50 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud tumepunased ligikaudu 18 mm pikkused kapslid märgistusega „GS TEW“ ja „50 mg“.

Tafinlar 75 mg kõvakapslid

Läbipaistmatud tumeroosad ligikaudu 19 mm pikkused kapslid märgistusega „GS LHF“ ja „75 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Melanoom

Dabrafeniib monoteraapiana või kombinatsioonis trametiniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Melanoomi adjuvantravi

Dabrafeniib kombinatsioonis trametiniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga III staadiumi melanoomi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel pärast täielikku resektsiooni.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Dabrafeniib kombinatsioonis trametiniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi dabrafeniibiga tuleb alustada ja läbi viia vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Enne dabrafeniibi manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja.

Dabrafeniibi efektiivsus ja ohutus metsikut tüüpi BRAF melanoomiga või metsikut tüüpi BRAF mitteväikerakk-kopsuvähiga (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) patsientidel ei ole tõestatud. Seetõttu ei tohi dabrafeniibi metsikut tüüpi BRAF melanoomiga või metsikut tüüpi BRAF NSCLC-ga patsientidel kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Annustamine

Dabrafeniibi soovitatav annus monoteraapiana või kombinatsioonis trametiniibiga on 150 mg (kaks 75 mg kapslit) kaks korda ööpäevas (vastab ööpäevasele koguannusele 300 mg). Trametiniibi soovitatav annus kombinatsioonis dabrafeniibiga on 2 mg üks kord ööpäevas.

Ravi kestus

Ravi peab jätkuma kuni ravi efektiivsuse kadumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (vt tabel 2). Melanoomi adjuvantravi korral tuleb patsiente ravida 12 kuud, välja arvatud haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel.

Unustatud annused

Kui dabrafeniibi annuse võtmine ununeb, ei tohi seda võtta juhul, kui järgmise ettenähtud annuse manustamiseni on jäänud vähem kui 6 tundi.

Kui kasutate dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga ja kui trametiniibi annuse võtmine ununeb, tuleb trametiniibi annus võtta ainult juhul, kui järgmise ettenähtud manustamiskorrani on jäänud rohkem kui 12 tundi aega.

Annuse muutmine

Annuse muutmise vajaduse lihtsamaks järgimiseks on dabrafeniibi kapslid saadaval kahe tugevusena, 50 mg ja 75 mg.

Kõrvaltoimete tekkimisel võib olla vaja ravi katkestada, annust vähendada või ravi lõpetada (vt tabelid 1 ja 2).

Naha lamerakk-kartsinoomi või uue esmase melanoomi tekkimisel ei ole annuse muutmine või ravi katkestamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Uveiidi korral ei ole annuse muutmine vajalik, kui efektiivse paikse raviga suudetakse silmapõletik kontrolli all hoida. Kui uveiit ei allu paiksele silmaravile, tuleb dabrafeniibravi katkestada kuni silmapõletik taandub ning seejärel taasalustada dabrafeniibravi ühe astme võrra madalamalt annusetasemelt (vt lõik 4.4).

Annusetaseme vähendamise ja annuse muutmise soovitusel on toodud vastavalt tabelites 1 ja 2.

Tabel 1 Annusetaseme vähendamise soovitusel

Annusetase	Dabrafeniibi annus Monoteraapia või kombinatsioonis trametiniibiga	Trametiniibi annus* Ainult kombinatsioonis dabrafeniibiga
Algannus	150 mg kaks korda ööpäevas	2 mg üks kord ööpäevas
1. annuse vähendamine	100 mg kaks korda ööpäevas	1,5 mg üks kord ööpäevas
2. annuse vähendamine	75 mg kaks korda ööpäevas	1 mg üks kord ööpäevas
3. annuse vähendamine	50 mg kaks korda ööpäevas	1 mg üks kord ööpäevas
Nii monoteraapia korral kui kombinatsioonravi korral trametiniibiga ei ole soovitatav dabrafeniibi annuse kohandamine alla 50 mg kaks korda ööpäevas. Kombinatsioonravi korral dabrafeniibiga ei ole soovitatav trametiniibi annuse kohandamine alla 1 mg üks kord ööpäevas. *Trametiniibi monoteraapia annustamisjuhiseid vaata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, lõigust „Annustamine ja manustamisviis“.		

Tabel 2 Annuse muutmise skeem vastavalt kõrvaltoimete raskusastmele (välja arvatud pürektsia)

Raskusaste (CTCAE)*	Dabrafeniibi annuse muutmise soovitusel Monoteraapia või kombinatsioonis trametiniibiga
1. või 2. raskusaste (talutav)	Jätkata ravi ja jälgida nagu kliiniliselt näidustatud.
2. raskusaste (talumatu) või 3. raskusaste	Katkestada ravi, kuni kõrvaltoime raskusaste on 0...1 ja ravi taas alustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra.
4. raskusaste	Lõpetada ravi püsivalt või katkestada ravi, kuni raskusaste on 0...1 ja ravi taas alustamisel vähendada annust ühe annusetaseme võrra.
* Kliiniliste kõrvaltoimete raskusastme määramise aluseks on kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid (CTCAE, <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).	

Kui kõrvaltoimed on tõhusalt kontrolli alla, võib kaaluda annuse suurendamist sama sammuga nagu annust vähendati. Dabrafeniibi annus ei tohi ületada 150 mg kaks korda ööpäevas.

Pürektsia

Kui patsiendi kehatemperatuur on $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tuleb ravi katkestada (dabrafeniib monoteraapia korral, ja nii dabrafeniib kui trametiniib koos kasutamise korral). Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese pürektsia sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atseetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas ning vajadusel rakendada kohalikku ravipraktikat (vt lõik 4.4). Ravi dabrafeniibiga, või dabrafeniibi ja trametiniibiga kombinatsioonis kasutamise korral, tuleb uuesti alustada juhul kui patsiendil puuduvad sümptomid vähemalt 24 tundi kas (1) samal annusetasemel või (2) ühe annusetaseme võrra madalamal astmel, kui palavik tuli tagasi ja/või sellega kaasnesid teised tõsised sümptomid, sealhulgas dehüdratsioon, hüpotensioon või neerupuudulikkus.

Kui kasutamisel koos trametiniibiga tekivad raviga seotud kõrvaltoimed, tuleb samaaegselt vähendada mõlema ravimi annust, mõlema ravimi kasutamine katkestada või lõpetada. Erandid, mille puhul on vajalik ainult ühe ravimi annuse muutmine, on toodud allpool uveidi, RAS mutatsioon-positiivsete mitte-naha pahaloomuliste kasvaja (põhiliselt dabrafeniibiga seotud), vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) vähenemise, võrkkesta veeni oklusiooni (*retinal vein occlusion*, RVO), võrkkesta pigmentepiteeli irdumise (*retinal pigment epithelial*

detachment, RPED) ja interstitsiaalse kopsuhaiguse (*interstitial lung disease*, ILD)/pneumoniidi (põhiliselt trametiniibiga seotud) juures.

Annuse muutmise erandid (kus vähendada tuleb ainult ühe ravimi annust) valitud kõrvaltoimete puhul Uveiid

Uveidi korral ei ole vaja annust muuta juhul, kui efektiivne paikne ravi hoiab silmapõletiku kontrolli all. Kui uveiid ei allu paiksele silmaravile, tuleb dabrafeniibi kasutamine katkestada kuni silmapõletiku taandumiseni ning seejärel alustada uuesti dabrafeniibi kasutamist ühe annusetaseme võrra vähendatud annusega. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta (vt lõik 4.4).

RAS mutatsioon-positiivsed mitte-naha pahaloomulised kasvaja

RAS mutatsiooniga mitte-naha pahaloomulise kasvajaga patsientidel tuleb enne dabrafeniibiga ravi jätkamist kaaluda sellega kaasnevaid riske ja kasu. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine / vasaku vatsakese düsfunktsioon

Kui dabrafeniibi kasutatakse koos trametiniibiga ja tekib LVEF asümptomaatiline absoluutne vähenemine > 10% võrreldes ravieelsega ning väljutusfraktsioon on madalam normivahemiku alumisest piirist (*lower limit of normal*, LLN), lugege trametiniibi annuse muutmise kohta trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.2). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta.

Võrkkesta veeni oklusioon (RVO) ja võrkkesta pigmentepiteeli irdumine (RPED)

Kui patsient kirjeldab trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi mis tahes ajahetkel uusi nägemishäireid, nagu vähenenud tsentraalne nägemine, ähmane nägemine või nägemise kaotus, lugege trametiniibi annuse muutmise kohta trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.2). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja RVO ega RPED diagnoosimise korral muuta.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit

Trametiniibi annuse muutmist dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ajal ILD või pneumoniidi kahtluse korral, kaasa arvatud patsientidel, kellel esinevad uued või progresseeruvad pulmonaalsed sümptomid ja leiud, sh kõha, hingeldus, hüpoksia, pleuraefusioon või infiltraadid, poolleioleavad kliinilised uuringud, vaata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.2). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta ILD või pneumoniidi korral.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kerge või keskmise raskusega neerukahjustuse korral ei ole vaja annust muuta. Raske neerukahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad, mistõttu võimalikku annuse kohandamise vajadust ei ole võimalik kindlaks teha (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustusega patsientidel peab dabrafeniibi kasutama ettevaatusega, kui dabrafeniibi kasutatakse monoteraapiana või koos trametiniibiga.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Keskmise raskusega ja raske maksakahjustusega patsientide kohta kliinilised andmed puuduvad, mistõttu võimalikku annuse kohandamise vajadust ei ole võimalik kindlaks teha (vt lõik 5.2). Dabrafeniibi ja selle metaboliitide põhilised eliminatsiooni teed on metaboliseerumine maksas ja eritumine sapiga ning mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel võib suurened ravimi plasmakontsentratsioon. Keskmise raskusega või raske maksakahjustusega patsientidel peab dabrafeniibi kasutama ettevaatusega, kui dabrafeniibi kasutatakse monoteraapiana või koos trametiniibiga.

Mitte-europiidsed patsiendid

Dabrafeniibi ohutuse ja efektiivsuse kohta mitte-europiidsetel patsientidel on kogutud piiratud hulgal andmeid. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud dabrafeniibi farmakokineetika olulisi erinevusi asiaatide ja valge rassi esindajate vahel. Asiaatidel ei ole vaja dabrafeniibi annust

kohandada.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja algannust muuta.

Lapsed

Dabrafeniibi kapslite ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole veel tõestatud. Kliinilised andmed puuduvad. Uuringutes noorloomadega on ilmnenu dabrafeniibi kõrvaltoimed, mida ei olnud täheldatud täiskasvanud loomadel (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Tafinlari manustatakse suu kaudu. Kapslid tuleb neelata tervelt koos veega. Neid ei tohi närida ega purustada ning dabrafeniibi keemilise ebastabiilsuse tõttu ei tohi neid segada toidu või vedelikega.

Soovitav on dabrafeniibi võtta iga päev samal kellaajal, jättes annuste manustamise vahele ligikaudu 12-tunnise intervalli. Kui dabrafeniibi ja trametiniibi kasutatakse koos, tuleb trametiniibi annus võtta üks kord ööpäevas iga päev samal ajal kas koos hommikuse või õhtuse dabrafeniibi annusega.

Dabrafeniibi tuleb võtta kas üks tund enne sööki või vähemalt 2 tundi pärast sööki.

Kui patsient oksendab pärast dabrafeniibi võtmist, ei tohi uut annust võtta enne järgmist ettenähtud manustamiskorda.

Trametiniibi manustamisviiside kohta palun lugeda trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, kui seda kasutatakse koos dabrafeniibiga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kui dabrafeniibi manustatakse koos trametiniibiga, tuleb enne kombinatsioonravi alustamist tutvuda trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttega. Lisateabe saamiseks trametiniibiraviga seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta tutvuge palun trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

BRAF V600 testimine

Dabrafeniibi efektiivsus ja ohutus ei ole tõestatud metsikut tüüpi BRAF melanoomiga või metsikut tüüpi BRAF NSCLC-ga patsientidel, mistõttu nendel patsientidel ei tohi dabrafeniibi kasutada (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi melanoomiga patsientidel, kelle haigus progresseerus BRAF inhibiitori kasutamise ajal

Piiratud hulgal andmeid on saadud patsientide kohta, kes kasutavad dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga ja kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-inhibiitori kasutamise ajal. Nende andmete põhjal on näha, et selliste patsientide hulgas on kombinatsioonravi efektiivsus väiksem (vt lõik 5.1). Seetõttu tuleb enne antud kombinatsiooni kasutamist selles eelnevalt BRAF-inhibiitoriga ravitud populatsioonis kaaluda teisi ravivõimalusi. Ravijärjestust pärast BRAF-inhibiitori kasutamise ajal ilmnenu haiguse progresseerumist ei ole kindlaks tehtud.

Uued pahaloomulised kasvaja

Dabrafeniibi monoterapia korral ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombineeritud kasutamisel võivad tekkida uued (naha ja mitte-naha) pahaloomulised kasvaja.

Naha pahaloolumulised kasvaja

Naha lamerakk-kartsinoom

Dabrafeniibi monoterapiaga ning ka dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on kirjeldatud naha lamerakk-kartsinoomi (sealhulgas keratoakantoomi) juhtusid (vt lõik 4.8). III faasi kliinilistes uuringutes MEK115306 ja MEK116513 mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel esines naha lamerakk-kartsinoom 10% (22/211) patsientidest, kes said dabrafeniibi monoterapiana, ja 18% (63/349) patsientidest, kes said vemurafeniibi monoterapiana. Melanoomi ja kaugelearenenud NSCLC-ga patsientide ühendatud ohutuspopulatsioonis esines naha lamerakk-kartsinoom 2% (19/1076) patsientidest, keda raviti dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga. Esmase naha lamerakk-kartsinoomi diagnoosimise mediaanaeg oli MEK115306 uuringu kombinatsioonravi harus 223 päeva (vahemik 56 kuni 510 päeva) ning dabrafeniibi monoterapia harus 60 päeva (vahemik 9 kuni 653 päeva). Melanoomi adjuvantravi III faasi uuringus BRF115532 (COMBI-AD) oli naha lamerakk-kartsinoom välja kujunenud 1%-l (6/435) dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga saanud patsientidest esmase analüüsi ajal, võrreldes 1% (5/432) platseebot saanud patsientidega. Pikaajalise (10 aastat) ravijärgse jälgimise ajal teatati veel kahel patsiendil kummaski ravirühmas naha lamerakk-kartsinoomist. Kokkuvõttes oli adjuvantravi kombinatsioonrühmas oli esimese naha lamerakk-kartsinoomi tekke mediaanaeg ligikaudu 21 nädalat ja platseeborühmas 34 nädalat.

Enne dabrafeniibiga ravi alustamist, ravi ajal igakuiselt ja kuni kuus kuud pärast naha lamerakk-kartsinoomi ravi on soovitatav teha naha uuring. Jälgimine peab jätkuma 6 kuud pärast dabrafeniibi ärajätmist või kuni mõne muu antineoplastilise ravi alustamiseni.

Naha lamerakk-kartsinoomi kolded tuleb kirurgiliselt eemaldada ning ravi dabrafeniibiga või dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga tuleb jätkata ilma annust muutmata. Patsiente tuleb juhendada, et nad teavitaksid uute nahakollete tekkest otsekohe oma arsti.

Uus esmane melanoom

Kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uute esmaste melanoomide teket dabrafeniibiga ravitud patsientidel. Mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi kliinilistes uuringutes avastati need juhud dabrafeniibi monoterapiaga esimese 5 ravikuu jooksul. Uued esmased melanoomid saab eemaldada kirurgilisel teel ja puudub vajadus annuse muutmise järele. Jälgimine nahamuutuste suhtes peab toimuma samamoodi, nagu on kirjeldatud naha lamerakk-kartsinoomi puhul.

Mitte-naha pahaloolumulised kasvaja

In vitro uuringud on näidanud BRAF inhibiitoritega kokkupuutel RAS mutatsioonidega BRAF metsikut tüüpi rakkudes mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (MAP-kinaasi) signaali ülekande paradoksaalset aktivatsiooni. RAS mutatsioonide olemasolu korral võib see viia mitte-naha pahaloolumuliste kasvaja suurema tekkeriskini dabrafeniibiga kokkupuutel (vt lõik 4.8). RAS-iga seotud pahaloolumuliste kasvaja teket on kliinilistes uuringutes kirjeldatud nii ühe teise BRAF inhibiitori (krooniline müelomonotsütaarne leukeemia ning pea- ja kaelapiirkonna mitte-naha lamerakk-kartsinoom) kui ka dabrafeniibi monoterapiaga puhul (pankrease adenokartsinoom, sapijuha adenokartsinoom) ja dabrafeniibi kasutamisel kombinatsioonis MEK inhibiitori trametiniibiga (kolorektaalvähk, pankrease vähk).

Enne ravi alustamist tuleb patsientidele teha pea- ja kaelapiirkonna uuring, mis koosneb vähemalt suuõõne limaskestast visuaalsest vaatlusest ja lümfisõlmede palpatsioonist, samuti rindkere/kõhupiirkonna kompuutertomograafia (KT) uuring. Ravi ajal tuleb patsiente jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele, mis võib sisaldada pea- ja kaelapiirkonna uuringut iga 3 kuu järel ja rindkere/kõhupiirkonna KT-uuringut iga 6 kuu järel. Enne ravi alustamist ja ravi lõppedes või kui see on kliiniliselt näidustatud, soovitatakse teha anaalpiirkonna uuring ja vaagnapiirkonna uuring. Kliinilise näidustuse korral tuleb kontrollida täisverepilti ja teha biokeemiline vereanalüüs.

Enne dabrafeniibi manustamist patsientidele, kellel on olnud või esineb praegu RAS mutatsioonidega seotud vähk, tuleb kaaluda kasu ja riski vahekorda. Koos dabrafeniibiga manustatava trametiniibi annust ei ole vaja muuta.

Pärast dabrafeniibi ärajätmist peab kontroll mitte-naha sekundaarsete/retsidiiveerunud pahaloomuliste kasvajate suhtes jätkuma kuni 6 kuud või kuni mõne muu antineoplastilise ravi alustamiseni. Ebanormaalseid leide tuleb ravida vastavalt kliinilistele juhiste.

Verejooks

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on esinenud verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse (vt lõik 4.8). Täiendava teabe saamiseks lugege trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtet (vt lõik 4.4).

Nägemishäired

Patsientidel, kes said dabrafeniibi monoterapiat või kombinatsioonravi trametiniibiga, on kliinilistes uuringutes kirjeldatud silma kahjustusi, sh uveiti, iridotsükliiti ja iriiti. Patsiente tuleb ravi ajal rutiinselt jälgida nägemisega seotud nähtude ja sümptomite suhtes (nagu nägemise muutused, fotofoobia ja silmavalu).

Annuse muutmine ei ole vajalik, kui efektiivse paikse raviga suudetakse silmapõletik kontrolli all hoida. Kui uveiti ei saada paikse silmaraviga kontrolli alla, tuleb dabrafeniibravi katkestada kuni silmapõletik taandub ning seejärel taas alustada dabrafeniibravi ühe astme võrra madalamalt annusetasemelt. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral ei ole vaja uveidi diagnoosimisel trametiniibi annust muuta.

Patsientidel, kes said dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi, on teatatud biokulaarse panuveidi või biokulaarse iridotsükliidi juhtudest, mis viitavad Vogt-Koyanagi-Harada sündroomile. Katkestage ravi dabrafeniibiga kuni silmapõletiku taandumiseni ja kaaluge silmaarstiga konsulteerimist. Vajalikuks võib osutuda süsteemne kortikosteroidravi.

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutamisel võib esineda nägemiskahjustusi, sealhulgas RPED ja RVO. Lugege trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtet (vt lõik 4.4). Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral ei ole vaja RVO või RPED diagnoosimisel dabrafeniibi annust muuta.

Pürektsia

Kliinilistes uuringutes on palavikku kirjeldatud dabrafeniibi kasutamisel monoterapiana ja kombinatsioonis trametiniibiga (vt lõik 4.8). 1% patsientidest, kes said dabrafeniibi monoterapiat, esinesid kliinilistes uuringutes mitteinfektsioosse palaviku juhud (mida defineeriti kui palavikku, millega kaasnesid tugevad külmavärinad, dehüdratsioon, hüpotensioon ja/või prerenaalse etioloogiaga äge neerupuudulikkus ravigeelselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidel) (vt lõik 4.8). Tõsine mitteinfektsioosne palavik tekkis tavaliselt dabrafeniibi monoterapia esimesel kuul. Tõsiste mitteinfektsioossete palavikuga kulgevate seisunditega patsiendid reageerisid hästi ravi katkestamisele ja/või annuse vähendamisele ja toetavale ravile.

Kombinatsioonravi korral oli pürektsia esinemissagedus ja raskusaste suurem. Mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi uuringus MEK115306 teatati kombinatsioonravi harus pürektsiast 57% (119/209) patsientidest, kellest 7%-l oli 3. raskusastme pürektsia, võrreldes dabrafeniibi monoterapia haruga, kus pürektsiast teatati 33% (69/211) patsientidest, kellest 2%-l oli 3. raskusastme pürektsia. Kaugelearenenud NSCLC II faasi uuringus BRF113928 olid pürektsia esinemissagedus ja raskusaste veidi suuremad dabrafeniibi kasutamisel kombinatsioonis trametiniibiga (48%, 3. raskusaste 3%) võrreldes dabrafeniibi monoterapiaga (39%, 3. raskusaste 2%). Melanoomi adjuvantravi III faasi uuringus BRF115532 oli pürektsia esinemissagedus ja raskus suurem dabrafeniibi rühmas kombinatsioonis trametiniibiga (67%; 6% raskusaste 3/4), võrreldes platseeborühmaga (15%; <1% raskusaste 3).

Mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel, keda raviti dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga, tekkis pürekia ligikaudu pooltel juhtudel esimesel ravikuul ning ligikaudu ühel kolmandikul oli 3 või enam episoodi.

Ravi (dabrafeniib monoterapia korral, ja nii dabrafeniib kui trametiniib koos kasutamise korral) tuleb katkestada, kui patsiendi kehatemperatuur on $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vt lõik 5.1). Retsidiivi korral võib ravi katkestada ka esimese pürekia sümptomi tekkimisel. Alustada tuleb palavikuvastase raviga, nagu ibuprofeen või atseetaminofeen/paratsetamool. Suukaudsete kortikosteroidide kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui palavikku alandavad ravimid ei avalda piisavat toimet. Patsiente tuleb uurida infektsiooni nähtude ja sümptomite osas. Ravi võib taaslustada palaviku möödumisel. Kui palavikuga kaasnevad tõsised nähud ja sümptomid, tuleb pärast palaviku möödumist kasutada ravi taaslustamisel vähendatud annust ja vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.2).

LVEF vähenemine/vasaku vatsakese düsfunktsioon

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutamisel on teatatud LVEF vähenemisest (vt lõik 4.8). Täiendavad teavet vaadata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest (vt lõik 4.4). Koos trametiniibiga manustatava dabrafeniibi annust ei ole vaja muuta.

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkus on tuvastatud vähem $< 1\%$ -l dabrafeniibi monoterapiaga ravitud patsientidest ning $\leq 1\%$ -l dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel. Täheldatud neerupuudulikkuse juhtudega kaasnesid üldjuhul palavik ja dehüdratsioon ning need allusid hästi ravi katkestamisele ja üldtoetavatele meetmetele. Kirjeldatud on granulomasoset nefriiti (vt lõik 4.8). Patsientidel tuleb ravi ajal rutiinselt jälgida seerumi kreatiniinisaldust. Kui kreatiniinisaldus suureneb, võib olla kliiniliselt näidustatud ravi katkestamine. Dabrafeniibi kasutamist ei ole uuritud neerupuudulikkusega (määratletud kui seerumi kreatiniinisaldus $> 1,5$ x kõrgem normivahemiku ülempiirist) patsientidel, mistõttu nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Maksa kõrvaltoimed

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud maksa kõrvaltoimeid (vt lõik 4.8). Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on soovitatav kontrollida maksafunktsiooni iga nelja nädala järel 6 kuu jooksul pärast trametiniibi ravi alustamist. Seejärel võib maksafunktsiooni kontrolli jätkata vastavalt kliinilisele vajadusele. Täiendavad teavet vaadata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Hüpertensioon

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutamisega seoses on kirjeldatud vererõhu tõusu nii olemasoleva hüpertensiooniga kui hüpertensioonita patsientidel (vt lõik 4.8). Täiendavad teavet vaadata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Interstitsiaalne kopsuhaigus (ILD) / pneumoniit

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud pneumoniidi või ILD juhte. Täiendavad teavet vaadata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.4. Trametiniibi ja dabrafeniibi koosmanustamisel võib jätkata dabrafeniibi sama annusega.

Lööve

Löövet on täheldatud ligikaudu 24% patsientidest, kes osalesid dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi uuringutes (vt lõik 4.8). Enamik neist olid 1. või 2. raskusastme juhud ning nende tõttu ei olnud vaja ravi katkestada ega annust vähendada. Täiendavad teavet vaadata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.4.

Rabdomüolüüs

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on kirjeldatud rabdomüolüüsi teket (vt lõik 4.8). Täiendavad teavet vaadata trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigust 4.4.

Pankreatiit

Pankreatiiti on kirjeldatud vähem kui 1%-l dabrafeniibi monoteraapiaga ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi kliinilistes uuringutes ning ligikaudu 4%-l dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidest NSCLC kliinilises uuringus. Üks juhtudest tekkis metastaatilise melanoomi patsiendil dabrafeniibravi esimesel ravipäeval ja kordus pärast ravi uuesti alustamist vähendatud annusega. Melanoomi adjuvantravi uuringus teavitati pankreatiidist <1%-l (1/435) dabrafeniibi kombinatsioonis trametiniibiga saanud patsientidest, ja mitte ühelgi platseebot saanud patsientidest. Ebaselge põhjusega kõhuvalu tuleb koheselt uurida ning määrata seerumi amülaasi- ja lipaasisisaldust. Kui ravi dabrafeniibiga alustatakse uuesti pärast pankreatiidi episoodi, tuleb patsiente hoolikalt jälgida.

Süvaveenide tromboos/kopsuemboolia

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral võib tekkida kopsuemboolia või süvaveenide tromboos. Patsiendid, kellel tekivad kopsuemboolia või süvaveenide tromboosi sümptomid nagu õhupuudus, rindkerevalu või käe või jala turse, vajavad kohest arstiabi. Eluohtliku kopsuemboolia tekkimisel tuleb ravi trametiniibi ja dabrafeniibiga püsivalt lõpetada.

Masked naha kõrvaltoimed

Dabrafeniibi/trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on teatatud rasketest naha kõrvaltoime juhtudest (*severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomist, ja ravimireaktsioonidest eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), mis võivad olla eluohtlikud ja surmlõppega. Enne ravi alustamist tuleb patsiente nähtude ja sümptomite osas nõustada ja nahareaktsioone hoolikalt jälgida. SCARile viitavate nähtude ja sümptomite ilmnedes tuleb ravi dabrafeniibi ja trametiniibiga katkestada.

Seedetrakti häired

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on teatatud koliidist ja seedetrakti perforatsioonidest, sealhulgas surmlõppega (vt lõik 4.8). Täiendava teabe saamiseks lugege trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtet (vt lõik 4.4).

Sarkoidoos

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on teatatud sarkoidoosi juhtudest, mis enamasti hõlmab nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi. Enamikul juhtudest jätkati ravi dabrafeniibi ja trametiniibiga. Sarkoidoosi diagnoosi korral tuleb kaalutleda asjakohast ravi. Oluline on mitte pidada sarkoidoosi haiguse süvenemiseks.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos

Turustamisjärgselt on dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel täheldatud hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi. Dabrafeniibi manustamisel koos trametiniibiga tuleb olla ettevaatlik. Kui hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos leiab kinnitust, tuleb dabrafeniibi ja trametiniibi manustamine lõpetada ja alustada hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosi ravi.

Tuumori lüüsi sündroom

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga ravitud patsientidel on täheldatud tuumori lüüsi

sündroomi esinemist, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Tuumori lüüsi sündroomi riskifaktoriteks on suur kasvajakoomus, kaasuv krooniline neerupuudulikkus, oliguuria, dehüdratsioon, hüpotensioon ja happeline uriin. Tuumori lüüsi sündroomi riskifaktoritega patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja kaaluda profülaktilist hüdratsiooni. Tuumori lüüsi sündroomi tuleb vastavalt kliinilistele näidustustele kohe ravida.

Teiste ravimite toime dabrafeniibile

Dabrafeniib on CYP2C8 ja CYP3A4 substraat. Nende ensüümide tugevaid indutseerijaid tuleb võimalusel vältida, sest need võivad vähendada dabrafeniibi efektiivsust (vt lõik 4.5).

Dabrafeniibi toime teiste ravimitele

Dabrafeniib on metaboliseerivate ensüümide indutseerija, mis võib põhjustada paljude sageli kasutatavate ravimite efektiivsuse kadumist (vt näited lõigus 4.5). Seetõttu on enne dabrafeniibravi alustamist tähtis teada patsiendi poolt kasutatavaid ravimeid. Dabrafeniibi samaaegset kasutamist koos ravimitega, mis on teatud metaboliseerivate ensüümide või transporterite substraadid (vt lõik 4.5), tuleb üldjuhul vältida, kui efektiivsuse jälgimine ja annuse kohandamine ei ole võimalik.

Dabrafeniibi ja varfariini samaaegsel manustamisel väheneb varfariini plasmakontsentratsioon. Dabrafeniibi kasutamisel koos varfariiniga ja dabrafeniibravi lõpetamise järgselt peab olema ettevaatlik ning soovitatav on rahvusvahelise normaliseeritud suhte (*international normalised ratio*, INR) täiendav monitooring (vt lõik 4.5).

Dabrafeniibi ja digoksiini samaaegsel manustamisel võib väheneda digoksiini plasmakontsentratsioon. Digoksiini (transporteri substraat) kasutamisel koos dabrafeniibiga ja dabrafeniibravi lõpetamise järgselt peab olema ettevaatlik ning soovitatav on digoksiinisalduse täiendav monitooring (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime dabrafeniibile

Dabrafeniib on metaboliseerivate ensüümide CYP2C8 ja CYP3A4 substraat, samal ajal kui aktiivsed metaboliidid hüdroksüdabrafeniib ja desmetüüldabrafeniib on CYP3A4 substraadid. Ravimid, mis on CYP2C8 või CYP3A4 tugevad inhibiitorid või indutseerijad, põhjustavad seetõttu suure tõenäosusega vastavalt dabrafeniibi kontsentratsiooni suurenemist või vähenemist. Võimalusel tuleb dabrafeniibi manustamise ajal kaaluda alternatiivsete ravimite kasutamist. Dabrafeniibi peab kasutama ettevaatusega, kui sellega samaaegselt kasutatakse tugevaid inhibiitoreid (nt ketokonasool, gemfibrosiil, nefasodoon, klaritromütsiin, ritonaviir, sakvinaviir, telitromütsiin, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, atasanaviir). Vältida tuleb dabrafeniibi manustamist koos CYP2C8 või CYP3A4 tugevate indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal või naistepuna (*Hypericum perforatum*)).

Ketokonasooli (CYP3A4 inhibiitor) 400 mg üks kord ööpäevas manustamine koos dabrafeniibiga annuses 75 mg kaks korda ööpäevas suurendas dabrafeniibi AUC 71% ja C_{max} 33% võrreldes ainult 75 mg dabrafeniibi manustamisega kaks korda ööpäevas. Koosmanustamine viis hüdroksü- ja desmetüüldabrafeniibi AUC suurenemiseni (vastavalt 82% ja 68%). Karboksüdabrafeniibi puhul täheldati AUC 16% vähenemist.

Gemfibrosiili (CYP2C8 inhibiitor) 600 mg kaks korda ööpäevas manustamine koos dabrafeniibiga annuses 75 mg kaks korda ööpäevas suurendas dabrafeniibi AUC 47%, kuid C_{max} ei muutunud võrreldes ainult 75 mg dabrafeniibi manustamisega kaks korda ööpäevas. Gemfibrosiilil ei olnud kliiniliselt olulist toimet dabrafeniibi metaboliitide süsteemsele ekspositsioonile ($\leq 13\%$).

Rifampiini (CYP3A4/CYP2C8 indutseerija) 600 mg üks kord ööpäevas manustamine koos 150 mg dabrafeniibiga kaks korda ööpäevas vähenesid dabrafeniibi korduva manustamise C_{max} (27%) ja AUC

(34%). Hüdroksüdabrafeniibi AUC märkimisväärselt muutust ei täheldatud. Karboksüdabrafeniibi AUC suurenes 73% ning desmetüüldabrafeniibi AUC vähenes 30%.

Dabrafeniibi 150 mg kaks korda ööpäevas korduval manustamisel koos pH-d suurendava ravimi rabeprasooliga annuses 40 mg üks kord ööpäevas suurenes dabrafeniibi AUC 3% ja C_{max} vähenes 12%. Dabrafeniibi AUC ja C_{max} muutumine sellisel määral ei ole kliiniliselt oluline. Ravimid, mis muudavad pH taset seedetrakti ülemises osas (nt prootonpumba inhibiitorid, H_2 -retseptori antagonistid, antatsiidid), ei mõjuta tõenäoliselt dabrafeniibi biosaadavust.

Dabrafeniibi toime teistele ravimitele

Dabrafeniib on ensüümide indutseerija, mille tulemusena suureneb ravimeid metaboliseerivate ensüümide (sh CYP3A4, CYP2Cs ja CYP2B6) süntees ning võib suurenedateatud transporterite süntees. Selle tagajärjel väheneb nimetatud ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimite plasmataase ning võib mõjutada mõningaid transporditavate ravimeid. Plasmakontsentratsiooni langus võib viia nende ravimite kliinilise toime kadumise või vähenemiseni. Samuti esineb oht, et suureneb nende ravimite aktiivsete metaboliitide moodustumine. Ensüümid, mida võidakse indutseerida, on CYP3A4 maksas ja sooles, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja glükuroniidi konjugeerivad ensüümid (UGT). Indutseerida võidakse ka transportvalku P-gp ja teisi transportereid, nt MRP-2. OATP1B1/1B3 ja BCRP indutseerimine ei ole rosuvastatiiniga läbi viidud kliinilisest uuringust saadud tähelepanekute põhjal tõenäoline.

In vitro viis dabrafeniib CYP2B6 ja CYP3A4 sisalduse annusest sõltuva suurenemiseni. Kliinilises ravimite koostoimeuuringus vähenesid suukaudse midasolaami (CYP3A4 substraat) C_{max} ja AUC vastavalt 47% ja 65% dabrafeniibi korduvate annuste samaaegsel manustamisel.

Dabrafeniibi 150 mg kaks korda ööpäevas manustamine koos varfariiniga viis S- ja R-varfariini AUC vähenemiseni vastavalt 37% ja 33% võrreldes ainult varfariini manustamisega. S- ja R-varfariini C_{max} väärtused suurenesid 18% ja 19% võrra.

Tekkida võivad koostoimed paljude ravimitega, mille eliminatsioon toimub metabolismi või aktiivse transpordi teel. Kui nende ravitoime on patsiendile väga tähtis ja annuse kohandamine ei ole hõlpsasti teostatav efektiivsuse või plasmakontsentratsiooni jälgimise alusel, tuleb nende ravimite kasutamisest hoiduda või kasutada neid ettevaatlikult. Arvatakse, et maksakahjustuse risk pärast paratsetamooli manustamist on suurem patsientidel, kes saavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid.

Arvatakse, et koostoimeid omavate ravimite arv on suur, kuigi koostoime ulatus varieerub. Ravimite rühmad, millega võib esineda koostoimed, on järgmised, kuid ei piirdu nendega:

- Analgeetikumid (nt fentanüül, metadoon)
- Antibiootikumid (nt klaritromütsiin, doksütsükliin)
- Vähivastased ravimid (nt kabasiitakseel)
- Antikoagulandid (nt atsenokumarool, varfariin, vt lõik 4.4)
- Epilepsiaavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, valproehape)
- Antipsühhootikumid (nt haloperidool)
- Kaltsiumikanali blokaatorid (nt diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin, verapamiil)
- Südameglükosiidid (nt digoksiin, vt lõik 4.4)
- Kortikosteroidid (nt deksametasoon, metüülprednisoloon)
- HIV-vastased ravimid (nt amprenaviir, atasanaviir, darunaviir, delavirdiin, efavirens, fosamprenaviir, indinaviir, lopinaviir, nelfinaviir, sakvinaviir, tipranaviir)
- Hormonaalsed kontratseptiivid (vt lõik 4.6)
- Uinutid (nt diasepaam, midasolaam, zolpideem)
- Immunosuppressandid (nt tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus)
- CYP3A4 poolt metaboliseeritavad statiinid (nt atorvastatiin, simvastatiin)

Induktsioon tekib tõenäoliselt pärast kolmepäevast dabrafeniibi korduvat annustamist. Pärast dabrafeniibi ärajätmist on induktsiooni kadumine järk-järguline, suurenedes võib tundlike CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UDP glükuronosültransferaasi (UGT) ja teatud transporterite substraatide (nt P-gp või MRP-2) kontsentratsioon ning patsiente tuleb jälgida toksilisuse suhtes, samuti võib olla vaja korrigeerida nende ravimite annust.

In vitro on dabrafeniib pöördumatu CYP3A4 inhibiitor. Seetõttu võib esimestel ravipäevadel täheldada CYP3A4 mõõduvat inhibeerimist enne induktsiooni tekkimist.

Dabrafeniibi toime transpordisüsteemidele

Dabrafeniib on *in vitro* inimese orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 ja BCRP inhibiitor. Rosuvastatiini (OATP1B1, OATP1B3 ja BCRP substraat) üksikannuse koosmanustamisel 150 mg dabrafeniibiga kaks korda ööpäevas (püsiravi) 16 patsiendil, suurenes rosuvasatiini C_{max} 2,6-kordselt, kuid AUC muutus vaid minimaalselt (7%-ne suurenemine). Rosuvastatiini tõusnud C_{max} ei oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Kombinatsioonravi trametiniibiga

Korduv trametiniibi 2 mg üks kord ööpäevas ja dabrafeniibi 150 mg kaks korda ööpäevas koosmanustamine ei põhjustanud kliiniliselt olulist trametiniibi ega dabrafeniibi C_{max} ega AUC muutust, vastavalt suurenesid dabrafeniibi C_{max} ja AUC 16 ja 23%. Farmakokineetilises analüüsis täheldati dabrafeniibi, mis on CYP3A4 indutseerija, ja trametiniibi koosmanustamisel trametiniibi biosaadavuse mõningast vähenemist, mis vastas 12%-lisele AUC vähenemisele.

Kui dabrafeniibi kasutatakse koos trametiniibiga vt koostoimeid dabrafeniibi ja trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudest 4.4 ja 4.5.

Toidu mõju dabrafeniibile

Nii monoteraapia korral kui kombinatsioonis trametiniibiga peavad patsiendid dabrafeniibi võtma vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki, sest toit mõjutab dabrafeniibi imendumist (vt lõik 5.2).

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon naistel

Rasestuda võivad naised peavad ravi ajal ja 2 nädalat pärast dabrafeniibravi lõppu ning kui kasutatakse dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi, siis 16 nädalat pärast trametiniibravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid. Dabrafeniibi toimele võib väheneda suukaudsete või ükskõik milliste süsteemsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus ning seetõttu tuleb kasutada tõhusat alternatiivset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.5).

Rasedus

Dabrafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes on ilmnunud reproduktsioonitoksilisus ja embrüo/loote arenguhäired, kaasa arvatud teratogeensed toimed (vt lõik 5.3).

Dabrafeniibi tohib rasedale manustada vaid juhul, kui potentsiaalne kasu emale ületab võimalikud riskid lootele. Kui patsient rasestub dabrafeniibi kasutamise ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral lugege trametiniibi ravimi

omaduste kokkuvõtet (vt lõik 4.6).

Imetamine

Ei ole teada, kas dabrafeniib eritub rinnapiima. Kuna paljud ravimid erituvad rinnapiima, ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmise või ravi dabrafeniibiga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Dabrafeniibi monoterapia ja ka trametiniibiga kombinatsioonravi kohta inimestelt saadud andmed puuduvad. Dabrafeniib võib mõjutada meeste ja naiste fertiilsust, kuna loomadel on täheldatud kahjulikke toimeid mees- ja naisreproduktiivorganitele (vt lõik 5.3). Meespatsiente, kes kasutavad dabrafeniibi monoterapiat või trametiniibiga kombinatsioonravi, tuleb teavitada võimalikest spermatogeneesi häiretest, mis võivad olla pöördumatud. Kasutamisel kombinatsioonis trametiniibiga tutvuge palun trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttega (vt lõik 4.6).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dabrafeniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui hinnatakse patsiendi võimet sooritada otsustusvõimet, mootorseid või kognitiivseid oskusi nõudvaid tegevusi, tuleb arvesse võtta patsiendi kliinilist seisundit ja dabrafeniibi kõrvaltoimete profiili. Patsiendid peavad olema teadlikud, et väsimus ja silmaprobleemid võivad neid tegevusi mõjutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Dabrafeniibi monoterapia ohutus põhineb viie kliinilise uuringu, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 ja BRG112680, ühendatud ohutuspopulatsioonil, mis koosnes 578-st BRAF V600 mutantse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsiendist, kes said ravi dabrafeniibiga 150 mg kaks korda ööpäevas. Dabrafeniibi kasutamisel kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 15\%$) olid hüperkeratoos, peavalu, palavik, liigesvalu, väsimus, iiveldus, papilloom, alopeetsia, lööve ja oksendamine.

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ohutust on hinnatud ühendatud ohutuspopulatsioonis, mis koosnes 1076-st BRAF V600 mutantse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga patsiendist, BRAF V600 mutantse III staadiumi melanoomiga patsiendist pärast täielikku resektsiooni (adjuvantravi) ja kaugelearenenud NSCLC-ga patsiendist, keda raviti 150 mg dabrafeniibiga kaks korda ööpäevas ja 2 mg trametiniibiga üks kord ööpäevas. Nendest patsientidest 559 said BRAF V600 mutantse melanoomi kombinatsioonravi kahes randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus MEK115306 (COMBI-d) ja MEK116513 (COMBI-v), 435 said BRAF V600 mutantse III staadiumi melanoomi adjuvantravi kombinatsioonis pärast täielikku resektsiooni randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus BRF115532 (COMBI-AD) ning 82 said BRAF V600 mutantse NSCLC kombinatsioonravi mitme kohordiga mitterandomiseeritud II faasi uuringus BRF113928 (vt lõik 5.1).

Dabrafeniibi kasutamisel kombinatsioonis trametiniibiga olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 20\%$) palavik, väsimus, iiveldus, külmavärinad, peavalu, kõhulahtisus, oksendamine, liigesvalu ja lööve.

Kõrvaltoimete nimekiri tabelina

Kliinilistest uuringutest ja turustamisjärgsest järelevalvest saadud dabrafeniibiga seotud kõrvaltoimed on esitatud allpool tabelis dabrafeniibi monoterapia (tabel 3) ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni (tabel 4) kohta. Kirjeldatud kõrvaltoimed on allpool loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi, kasutades järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa

hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud raskusastme vähenemise järgi.

Tabel 3 Dabrafeniibi monoterapiiaga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus (kõik raskusastmed)	Kõrvaltoimed
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Väga sage	Papilloom
	Sage	Naha lamerakk-kartsinoom
		Seborröakeratoos
		Nahanäsad
		Basaalrakuline kartsinoom
	Aeg-ajalt	Uus esmane melanoom
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Söögiisu vähenemine
	Sage	Hüpfosfateemia
		Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Perifeerne neuropaatia (sh sensoorne ja motoorne neuropaatia)
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Uveit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus
		Oksendamine
		Kõhulahtisus
	Sage	Kõhukinnisus
	Aeg-ajalt	Pankreatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Hüperkeratoos
		Alopeetsia
		Lööve
		Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom
	Sage	Kuiv nahk
		Sügelus
		Aktiinkeratoos
		Nahakahjustus
		Erüteem
		Fotosensitiivsus
	Aeg-ajalt	Äge febriline neutrofiilne dermatiit
		Pannikuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesvalu
		Lihasevalu
		Jäsemevalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus
		Nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik
		Väsimus
		Külmavärinad
		Asteenia
	Sage	Gripitaoline haigus

Tabel 4 Dabrafeniibi ja trametiniibi kombineeritud raviga seotud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus (kõik raskusastmed)	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüngiit
	Sage	Kuseteede infektsioon
		Tselluliit
		Follikuliit
		Paronühhia
		Pustulaarne lööve
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Naha lamerakk-kartsinoom ^a
		Papilloom ^b
		Seborröakeratoos
	Aeg-ajalt	Uus esmane melanoom ^c
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Nahanäsad
		Neutropeenia
		Aneemia
		Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Leukopeenia
		Ülitundlikkus ^d
	Harv	Sarkoidoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos
	Sage	Söögiisu vähenemine
		Dehüdratsioon
		Hüponatreemia
		Hüpopofateemia
		Hüperglükeemia
Närvisüsteemi häired	Teadmata	Tuumori lüüsi sündroom
	Väga sage	Peavalu
		Pearinglus
		Perifeerne neuropaatia (sh sensoorne ja motoorne neuropaatia)
Silma kahjustused	Sage	Ähmane nägemine
		Nägemishäired
		Uveiit ^e
	Aeg-ajalt	Koriorietinopaatia
		Võrkkesta irdumine
		Periorbitaalne turse
Südame häired	Sage	Väljutusfraktsiooni vähenemine
		Atrioventrikulaarne blokaad ^f
	Aeg-ajalt	Bradükardia
Vaskulaarsed häired	Teadmata	Müokardiit
	Väga sage	Hüpertensioon
		Verejooks ^g
		Hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Lümfödeem
	Väga sage	Köha
	Sage	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Pneumoniit

Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu ^h
		Kõhukinnisus
		Kõhulahtisus
		Iiveldus
		Oksendamine
	Sage	Suukuivus
		Stomatiit
	Aeg-ajalt	Pankreatiit
		Koliit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Harv	Seedetrakti perforatsioon
	Väga sage	Kuiv nahk
		Sügelus
		Lööve
		Erüteem ⁱ
	Sage	Aknetaalne dermatiit
		Aktiinkeratoos
		Öine higistamine
		Hüperkeratoos
		Alopeetsia
		Palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom
		Nahakahjustus
		Hüperhidroos
		Pannikuliit
		Nahafissuurid
		Fotosensitiivsus
	Aeg-ajalt	Äge febrilne neutrofiilne dermatoos
	Teadmata	Stevensi-Johnsoni sündroom
		Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega
		Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit
		Tätoveeringuga seotud nahareaktsioonid
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesvalu
		Lihaskramplik
		Jäsemevalu
		Lihasspasmid ^j
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus
		Nefriit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
		Külmavärinad
		Asteenia
		Perifeersed tursed
		Palavik
		Gripitaoline haigus
	Sage	Limaskestapõletik
Uuringud	Väga sage	Näo turse
		Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus
	Sage	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus
		Alkaalse fosfataasi tõus veres
		Gammaglutamüültransferaasi tõus
		Kreatiinfosfokinaasi tõus veres

MEK116513 ohutusprofiil on üldiselt sarnane MEK115306 ohutusprofiiliga, välja arvatud järgmised erandid: 1) Järgmistel kõrvaltoimetel on suurem esinemissagedus võrreldes MEK115306-ga: lihasspasmid (väga sage); neerupuudulikkus ja lümfödeem (sage); äge neerupuudulikkus (aeg ajalt); 2) MEK116513, kuid mitte MEK115306 puhul on esinenud järgnevad kõrvaltoimed: südamepuudulikkus, vasaku vatsakese düsfunktsioon, interstitsiaalne kopsuhaigus (aeg ajalt); 3) MEK116513 ja BRF115532, kuid mitte MEK115306 ja BRF113928 puhul, on esinenud järgmine kõrvaltoime: rabdomüolüüs (aeg ajalt).

^a Naha lamerakk-kartsinoom (cu SCC): SCC, naha SCC, SCC *in situ* (Boweni tõbi) ja keratoakantoom

^b Papilloom, naha papilloom

^c Pahaloomuline melanoom, metastaatiline pahaloomuline melanoom ja pindmiselt laienev III staadiumi melanoom

^d Sealhulgas ülitundlikkus ravimi suhtes

^e Sealhulgas biokulaarse panuveidi või biokulaarse iridotsükliidi juhud, mis viitavad Vogt-Koyanagi-Harada sündroomile

^f Atrioventrikulaarne blokaad, atrioventrikulaarne blokaad I aste, atrioventrikulaarne blokaad II aste, täielik atrioventrikulaarne blokaad

^g Verejooks erinevatest kohtadest, kaasa arvatud intrakraniaalne verejooks ja surmaga lõppev verejooks

^h Üla- ja alakõhu valu

ⁱ Erüteem, generaliseerunud erüteem

^j Lihasspasmid, lihasskeleti jäikus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Naha lamerakk-kartsinoom

Dabrafeniibi monoterapia kasutamisel uuringus MEK115306 tekkis naha lamerakk-kartsinoom (sh keratoakantoomi või segatüüpi keratoakantoomi alltüübina klassifitseeritud juhud) 10%-l patsientidest ning ligikaudu 70% haigusjuhtudest ilmnis esimese 12 ravinädala jooksul; mediaanaeg tekkeni oli 8 nädalat. Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis tekkis naha lamerakk-kartsinoom 2%-l patsientidest ning haigusjuhud ilmnisid hiljem kui dabrafeniibi monoterapia puhul, tekke mediaanaeg 18...31 nädalat. Kõik patsiendid, kes said dabrafeniibi monoterapiana või kombinatsioonis trametiniibiga ja kellel tekkis naha lamerakk-kartsinoom, jätkasid ravi ilma annust muutmata.

Uus esmane melanoom

Dabrafeniibi monoterapia ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutamisel melanoomi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud uute esmaste melanoomide teket. Melanoomid eemaldati kirurgilisel teel ja puudus vajadus annuse muutmise järele (vt lõik 4.4). II faasi NSCLC uuringus (BRF113928) uute esmaste melanoomide teket ei kirjeldatud.

Mitte-naha pahaloomulised kasvaja

BRAF inhibiitoritega kokkupuutel BRAF metsikut tüüpi rakkudes tekkiv MAP kinaasi signaali ülekande aktivatsioon võib viia suurema riskini mitte-naha pahaloomuliste kasvaja tekkeks, eriti RAS mutatsioonide olemasolu korral (vt lõik 4.4). Mitte-naha pahaloomuliste kasvaja tekkest teatati 1%-l patsientidest (6/586) dabrafeniibi monoterapia ühendatud ohutuspopulatsioonis ning <1%-l patsientidest (8/1076) dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis. Melanoomi adjuvantravi III faasi uuringus BRF115532 (COMBI-AD) arenesid mitte-naha pahaloomulised kasvaja 1%-l (5/435) patsientidest, kes said dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi võrreldes <1% (3/432) platseebot saavate patsientidega. Pikaajalise (10 aastat) ravijärgse jälgimise ajal teatati veel üheksal kombinatsioonravi saaval patsiendil ning neljal platseebot saaval patsiendil naha lamerakk-kartsinoomist. Dabrafeniibi monoterapia ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi puhul on täheldatud RAS-iga seotud pahaloomuliste kasvaja tekke. Patsiente tuleb jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Verejooks

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel on esinenud verejookse, sealhulgas suuri verejookse ja surmaga lõppenud verejookse. Palun lugege trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) langus

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis kirjeldati LVEF

langust 6%-l patsientidest (65/1076). Enamik juhtudest olid asümptomaatilised ja pöörduvad. Dabrafeniibi kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli LVEF madalam normivahemiku sätestatud alampiirist. Vasaku vatsakese funktsiooni langust põhjustavate seisunditega patsientidel tuleb dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutada ettevaatlikult. Palun tutvuge trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõttega.

Pürekсия

Kliinilistes uuringutes on palavikku kirjeldatud dabrafeniibi kasutamisel monoterapiiana ja kombinatsioonis trametiniibiga, kuid pürekсия esinemissagedus ja raskus on suuremad kombinatsioonravi puhul (vt lõik 4.4). Patsientidel, keda raviti dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooniga, tekkis pürekсия ligikaudu pooltel juhtudel esimesel ravikuul ning ligikaudu ühel kolmandikul oli 3 või enam episoodi. 1%-l dabrafeniibi monoterapiia ühendatud ohutuspopulatsiooni kuulunud patsientidest tuvastati tõsised mitteinfektsioossed palavikuga kulgevad seisundid, millega kaasnesid tugevad külmavärinad, dehüdratsioon, hüpotensioon ja/või prerenaalse etioloogiaga äge neerupuudulikkus ravieelselt normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Tõsine mitteinfektsioosne palavik tekkis tavaliselt dabrafeniibi monoterapiia esimesel kuul. Tõsiste mitteinfektsioossete palavikuga kulgevate seisunditega patsiendid reageerisid hästi ravi katkestamisele ja/või annuse vähendamisele ja toetavale ravile (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksa kõrvaltoimed

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes on kirjeldatud maksa kõrvaltoimeid. Palun lugege trametiniibi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Hüpertensioon

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi kasutamisega seoses on kirjeldatud vererõhu tõusu nii olemasoleva hüpertensiooniga kui hüpertensioonita patsientidel. Vererõhku tuleb mõõta ravieelselt ja jälgida ravi ajal ning vajadusel rakendada hüpertensiooni ohjamiseks standardravi.

Liigesvalu

Liigesvalu esinemine oli dabrafeniibi monoterapiia (25%) ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi (25%) ühendatud ohutuspopulatsioonis väga sage, kuigi põhiliselt oli tegemist 1. ja 2. raskusastmega. 3. raskusastme liigesvalu esines aeg-ajalt ja 4. raskusastme juhtusid ei esinenud.

Hüpfofosfateemia

Hüpfofosfateemia esinemine oli sage dabrafeniibi monoterapiia (7%) kui ka dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi (4%) ühendatud ohutuspopulatsioonis. Tuleb märkida, et ligikaudu pooled neist (4%) monoterapiia korral ning 1% dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral olid 3. raskusastme juhud.

Pankreatiit

Dabrafeniibi monoterapiia ning dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi korral on kirjeldatud pankreatiiti. Ebaselge põhjusega kõhuvalu tuleb koheselt uurida ning määrata seerumi amülaasi- ja lipaasisaldust. Kui ravi dabrafeniibiga alustatakse uuesti pärast pankreatiidi episoodi, tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkus

Palavikuga seotud prerenaalsest asoteemiast või granulomatoossest nefriidist tingitud neerupuudulikkust esines aeg-ajalt; samas ei ole dabrafeniibi kasutamist uuritud neerupuudulikkusega (määratletud kui kreatiniinisaldus > 1,5 x kõrgem normivahemiku ülempiirist) patsientidel. Nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Dabrafeniibi monoterapiia ühendatud ohutuspopulatsiooni kuulunud patsientidest (n=578) 22% olid 65-aastased ja vanemad ning 6% olid 75-aastased ja vanemad. Nooremate (< 65-aastaste) isikutega võrreldes esines 65-aastastel ja vanematel patsientidel rohkem kõrvaltoimeid, mille tõttu vähendati

uuringuravimi annust (22% versus 12%) või katkestati ravi (39% versus 27%). Lisaks esines vanematel patsientidel rohkem tõsiseid kõrvaltoimeid kui noorematel patsientidel (41% versus 22%). Efektiivsuse osas ei täheldatud üldisi erinevusi vanemate ja nooremate isikute vahel.

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ühendatud ohutuspopulatsioonis (n = 1076) olid 265 patsienti (25%) ≥ 65-aastased ja 62 patsienti (6%) ≥ 75-aastased. Kõrvaltoimete esinemise osakaal oli kõigis kliinilistes uuringutes sarnane < 65-aastaste ja ≥ 65-aastaste seas. ≥ 65-aastastel patsientidel tekkisid võrreldes < 65-aastastega suurema tõenäosusega kõrvaltoimed ja tõsised kõrvaltoimed, mille tõttu oli vaja ravimi kasutamine püsivalt lõpetada, annust vähendada või ravi katkestada.

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi ajumetastaasidega patsientidel

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati BRAF V600 mutatsioon-positiivse melanoomiga ajumetastaasidega patsientidel mitme kohordiga avatud II faasi uuringus. Nendel patsientidel täheldatud ohutusprofiil on kooskõlas kombinatsioonravi ühendatud ohutusprofiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dabrafeniibi üleannustamise korral spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleks kasutada toetavat ravi, millega vajadusel kaasneb vastav jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, B-Raf seriin-treoniinkinaasi (BRAF) inhibiitorid, ATC-kood: L01EC02

Toimemehhanism

Dabrafeniib on RAF kinaaside inhibiitor. Onkogeensed BRAF mutatsioonid põhjustavad RAS/RAF/MEK/ERK raja aktivatsiooni. BRAF mutatsioone on suure sagedusega tuvastatud spetsiifilistes vähkides, kaasa arvatud ligikaudu 50% melanoomi juhtude puhul. Kõige sagedamini täheldatud BRAF mutatsioon on V600E, mis moodustab ligikaudu 90% melanoomi puhul esinevatest BRAF mutatsioonidest.

Biokeemiliste analüüside põhjal saadud prekliinilised andmed näitasid, et dabrafeniib inhibeerib aktiveerivate koodon 600 mutatsioonidega BRAF kinaase (tabel 5).

Tabel 5 Dabrafeniibi RAF kinaase inhibeeriv toime

Kinaas	Inhibeeriv kontsentratsioon 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafeniibi puhul demonstreeriti allavoolu farmakodünaamilise biomarkeri (fosforülitud ERK)

supressiooni ja rakkude kasvu pärssimist BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi rakuliinides, *in vitro* ja loomudelites.

BRAF V600 mutatsioon-positiivse melanoomiga isikutel oli dabrafeniibi manustamise tulemuseks kasvaja fosforüülitud ERK-i inhibeerimine ravieelsega võrreldes.

Kombinatsioonis trametiniibiga

Trametiniib on mitogeen-aktiveeritud ekstratsellulaarse signaali reguleeritud kinaas 1 (MEK1) ja MEK2 aktivatsiooni ja kinaasi aktiivsuse pöörduva toimega väga selektiivne allosteeriline inhibiitor. MEK valgud on ekstratsellulaarse signaaliga aktiveeritava kinaasi (ERK) raja komponendid.

Seega inhibeerib trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioon kahte kinaasi selles rajas, MEK1 ja RAF1, ning nende kombinatsioon võimaldab samaaegselt rada inhibeerida. Trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonil on kasvavastane toime BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi rakkudele *in vitro* ning *in vivo* lükkab edasi resistentsuse teket BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi ksenograftides.

BRAF mutatsioonide kindlakstegemine

Enne dabrafeniibi või trametiniibiga kombinatsiooni manustamist peab olema valideeritud testi abil kindlaks tehtud, et patsiendil on BRAF V600 mutatsiooniga kasvaja. II ja III faasi kliinilistes uuringutes tehti raviks sobivad patsiendid kindlaks BRAF V600 tsentraalse testimise abil BRAF mutatsiooni analüüsiga, milleks kasutati kõige viimati saadud kasvaja proovi. Esmase kasvaja või kasvaja metastaasi testimiseks kasutati uurimisjärgus analüüsi (IUO). IUO on alleelispetsiifiline polümeraasiahela reaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) analüüs, milleks kasutatakse formaliinis fikseeritud parafiini sisestatud (FFPE) kasvajakoe isoleeritud DNA-d. See analüüs on spetsiaalselt välja töötatud selleks, et eristada omavahel V600E ja V600K mutatsioone. Uuringus osalemiseks osutusid sobilikuks ainult isikud, kellel oli BRAF V600E või V600K mutatsiooniga kasvaja.

Järgnevalt testiti kõiki proove uuesti, kasutades bioMerieux (bMx) THxID BRAF valideeritud analüüsi, millel on CE-märgistus. bMx THxID BRAF analüüs on alleelispetsiifiline PCR, milleks kasutatakse formaliinis fikseeritud parafiini sisestatud (FFPE) kasvajakoe isoleeritud DNA-d. See test loodi avastamiseks BRAF V600E ja V600K mutatsioone ning testil on suur sensitiivsus (V600E ja V600K osakaal kuni 5% järjestustest metsikut tüüpi DNA järjestuse foonil). Mittekliinilised ja kliinilised uuringud, kus kasutati retrospektiivset kahesuunalist Sangeri sekveneerimist, on näidanud, et see analüüs avastab ka harvem esineva BRAF V600D mutatsiooni ja V600E/K601E mutatsiooni, kuid väiksema sensitiivsusega. Mittekliinilistest ja kliinilistest uuringutest saadud proovide põhjal (n=876), mis olid THxID BRAF analüüsi põhjal mutatsiooni suhtes positiivsed ja mida lisaks analüüsiti ka referentsmeetodi ehk sekveneerimise teel, oli analüüsi spetsiifilisus 94%.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitteresetseeritav või metastaatiline melanoom

• Dabrafeniib kombinatsioonis trametiniibiga

Varem ravi mittesaanud patsiendid

Kahes III faasi uuringus ja ühes toetavas I/II faasi uuringus hinnati soovitatavas annuses trametiniibi (2 mg üks kord ööpäevas) ja dabrafeniibi (150 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientidel.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 oli III faasi randomiseeritud topeltpime uuring, mis võrdles dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni dabrafeniibi ja platseeboga mitteresetseeritava (IIIC staadiumi) või metastaatilise (IV staadiumi) BRAF V600E/K mutatsioon-positiivse nahamelanoomiga isikute esimese valiku ravina. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS) ja põhiline teisene tulemusnäitaja üldine elulemus (*overall survival*, OS). Uuringualused stratifitseeriti laktaatdehüdrogenaasi (LDH) taseme (> normivahemiku ülempiirist [ULN] *versus* ≤ ULN) ja BRAF mutatsiooni (V600E *versus* V600K) järgi.

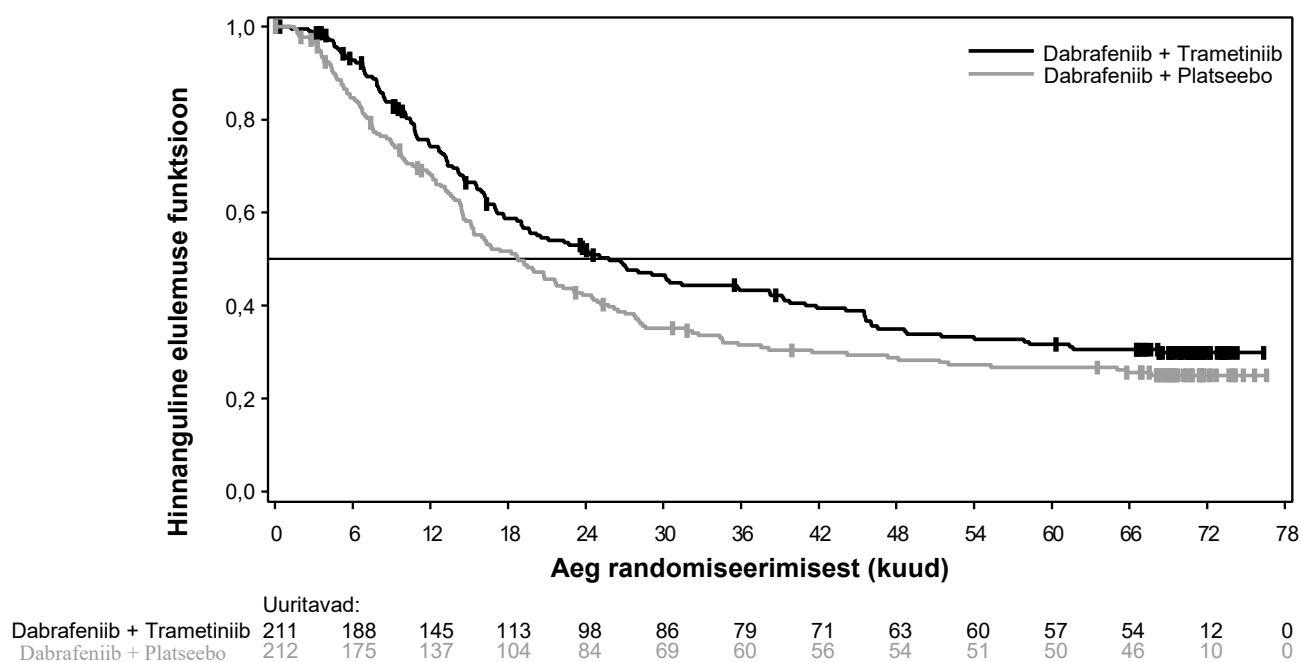
Kokku 423 isikut randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas kombinatsiooni (n=211) või dabrafeniibi (n=212). Enamik uuritavaid olid euroopiitse rassi esindajad (> 99%) ja meessoost (53%) keskmise vanusega 56 aastat (28% olid 65-aastased ja vanemad). Enamikel uuringualustel oli IVM1c staadiumi haigus (67%). Enamikel oli ravieelselt LDH $\leq$ ULN (65%), ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime 0 (72%) ja vistseraalne haigus (73%). Suuremal osal uuritavatest oli BRAF V600E mutatsioon (85%). Ajumetastaasidega isikuid uuringusse ei kaasatud.

Tabelis 6 on esitletud üldise elulemuse mediaan ja hinnangulised 1, 2, 3, 4 ja 5 aasta elulemuse määrad. 5 aasta üldise elulemuse analüüs näitas, et üldise elulemuse mediaan kombinatsioonravi rühmas oli ligikaudu 7 kuud kõrgem kui dabrafeniibi monoterapia rühmas (25,8 kuud *versus* 18,7 kuud), kusjuures 5 aasta elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas oli 32% ja dabrafeniibi monoterapia rühmas 27% (tabel 6, joonis 1). Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik iseloomustab stabiliseerumist vahemikus 3 kuni 5 aastat (vt joonis 1). Ravieelse normaalse laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli 5 aasta üldise elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas 40% (95% CI: 31,2; 48,4) ja dabrafeniibi monoterapia rühmas 33% (95% CI: 25,0; 41,0); ravieelse kõrgeenenud laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli see kombinatsioonravi rühmas 16% (95% CI: 8,4; 26,0) ja dabrafeniibi monoterapia rühmas 14% (95% CI: 6,8; 23,1).

Tabel 6 Uuringu MEK115306 üldise elulemuse tulemused (COMBI-d)

	Üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 12. jaan 2015)	5 aasta üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 10. dets 2018)		
	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib+ Platseebo (n=212)
Patsientide arv				
Surnud (juht), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Hinnanguline üldine elulemus (kuud)				
Mediaan (95% CI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-väärtus	0,011		NA	
Hinnanguline üldine elulemus, % (95% CI)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)		Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	
1. aastal	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
2. aastal	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
3. aastal	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
4. aastal	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
5. aastal	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = saavutamata, NA = mittekohalduv				

Joonis 1 Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik uuringust MEK115306 (ravikavatsusega populatsioon)



Paranemine progressioonivaba elulemuse esmases tulemusnäitajas säilis 5 aasta jooksul kombinatsioonravi rühmas võrreldes dabrafeniibi monoteeraapiaga. Paranemist täheldati ka üldises ravivastuse määras (ORR) ja pikemat ravivastuse kestust (DoR) täheldati kombinatsioonravi rühmas võrreldes dabrafeniibi monoteeraapiaga (tabel 7).

Tabel 7 Uuringu MEK115306 efektiivsustulemusnäitajad (COMBI-d)

	Esmane analüüs (andmete lõppkuupäev: 26. aug 2013)		Uuendatud analüüs (andmete lõppkuupäev: 12. jaan 2015)		5 aasta analüüs (andmete lõppkuupäev: 10. dets 2018)	
Tulemusnäitaja	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=211)	Dabrafeniib + Platseebo (n=212)
Progressioonivaba elulemus^a						
Haiguse progresseerumine või surm, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Progressioonivaba elulemuse mediaanaeg (kuudes) (95 % CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Riski suhtarv (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-väärtus	0,035		<0,001 ^f		NA	
Üldine ravivastuse määr^b % (95 % CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Üldise ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	15 ^c (5,9; 24,5)		15 ^c (6,0; 24,5)		NA	
P-väärtus	0,0015		0,0014 ^f		NA	
Ravivastuse kestus^c (kuudes) Mediaan (95% CI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
^a Progressioonivaba elulemus (uurija hinnatud) ^b Üldine ravivastuse määr = täielik ravivastus + osaline ravivastus ^c Ravivastuse kestus ^d Aruandluse ajal enamik (≥ 59%) uurija hinnatud ravivastuseid endiselt püsisid ^e Ümardamata üldise ravivastuse määra tulemuse põhjal arvutatud üldise ravivastuse määra erinevus ^f Uuendatud analüüs ei olnud eelnevalt planeeritud ja p-väärtus ei olnud mitmiktestimise suhtes kohandatud NR = Saavutamata NA = Mittekohalduv						

MEK116513 (COMBI-v):

Uuring MEK116513 oli kahe uuringurühmaga randomiseeritud avatud III faasi uuring, mis võrdles dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi vemurafeniibi monoteraapiaga BRAF V600 mutatsioon-positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi ravis. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus ja põhiline teisene tulemusnäitaja progressioonivaba elulemus. Uuringualused stratifitseeriti laktaatdehüdrogenaasi (LDH) taseme (> normivahemiku ülempiirist [ULN] *versus* ≤ ULN) ja BRAF mutatsiooni (V600E *versus* V600K) järgi.

Kokku 704 isikut randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas kombinatsiooni või vemurafeniibi. Enamik uuritavaid olid europiidse rassi esindajad (> 96%) ja meessoost (55%) vanuse mediaaniga 55 aastat (24% olid 65-aastased ja vanemad). Enamikel uuringualustel oli IV M1c staadiumi haigus (kokku 61%). Enamikel oli ravigeelselt LDH ≤ ULN (67%), ECOG sooritusvõime 0 (70%) ja vistseraalne haigus (78%). Kokku 54%-l uuritavatest oli ravigeelselt vähem kui 3 haiguskollet. Suuremal osal uuritavatest oli BRAF V600E mutatsioon-positiivne melanoom (89%). Ajumetastaasidega isikuid uuringusse ei kaasatud.

Tabelis 8 on esitletud üldise elulemuse mediaan ja hinnangulised 1, 2, 3, 4 ja 5 aasta elulemuse määrad. 5 aasta üldise elulemuse analüüs näitas, et üldise elulemuse mediaan kombinatsioonravi

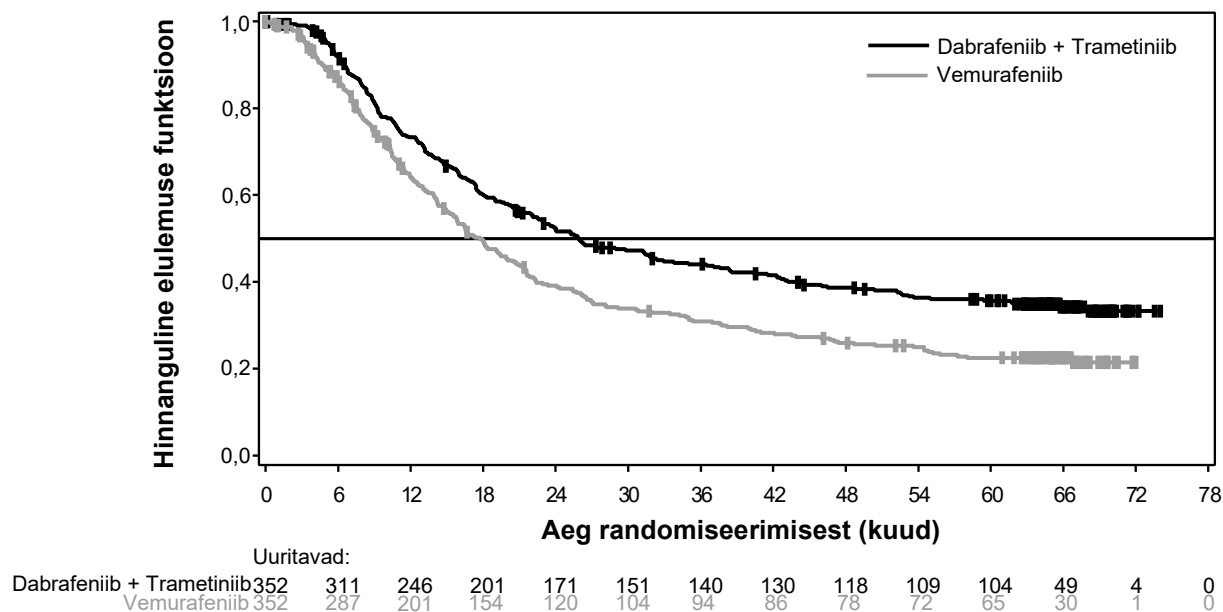
rühmas oli ligikaudu 8 kuud kõrgem kui vemurafeniibi monoterapia rühmas (26,0 kuud *versus* 17,8 kuud), kusjuures 5 aasta elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas oli 36% ja vemurafeniibi monoterapia rühmas 23% (tabel 8, joonis 2). Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik iseloomustab stabiliseerumist vahemikus 3 kuni 5 aastat (vt joonis 2). Ravieelse normaalse laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli 5 aasta üldise elulemuse määr kombinatsioonravi rühmas 46% (95% CI: 38,8; 52,0) ja vemurafeniibi monoterapia rühmas 28% (95% CI: 22,5; 34,6); ravieelse kõrgeenenud laktaatdehüdrogenaasi tasemega patsientidel oli see kombinatsioonravi rühmas 16% (95% CI: 9,3; 23,3) ja vemurafeniibi monoterapia rühmas 10% (95% CI: 5,1; 17,4).

Tabel 8 Uuringu MEK116513 üldise elulemuse tulemused (COMBI-v)

	Üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 13. märts 2015)		5 aasta üldise elulemuse analüüs (andmete lõppkuupäev: 08. okt 2018)	
	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)
Patsientide arv				
Surnud (juht), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Hinnanguline üldine elulemus (kuud)				
Mediaan (95% CI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Kohandatud riskitiheduste suhe (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-väärtus	<0,001		NA	
Hinnanguline üldine elulemus, % (95% CI)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)		Vemurafeniib (n=352)	
1. aastal	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
2. aastal	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
3. aastal	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
4. aastal	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
5. aastal	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

NR = saavutamata, NA = mittekohalduv

Joonis 2 Kaplan-Meieri üldise elulemuse graafik uuringust MEK116513



Paranemine progressioonivaba elulemuse esmases tulemusnäitajas säilis 5 aasta jooksul kombinatsioonravi rühmas võrreldes vemurafeniibi monoteerapiaga. Paranemist täheldati ka ORR-s ja pikemat DoR-i täheldati kombinatsioonravi rühmas võrreldes vemurafeniibi monoteerapiaga (tabel 9).

Tabel 9 Uuringu MEK116513 efektiivsustulemusnäitajad (COMBI-v)

	Esmane analüüs (andmete lõppkuupäev: 17. apr 2014)		5 aasta analüüs (andmete lõppkuupäev: 08. okt 2018)	
Tulemusnäitaja	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)	Dabrafeniib + Trametiniib (n=352)	Vemurafeniib (n=352)
Progressioonivaba elumus^a				
Haiguse progresseerumine või surm, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Progressioonivaba elumuse mediaanaeg (kuudes) (95 % CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Riski suhtarv (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-väärtus	<0,001		NA	
Üldine ravivastuse määr^b % (95 % CI)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
Üldise ravivastuse määra erinevus (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-väärtus	0,0005		NA	
Ravivastuse kestus^c (kuudes) Mediaan (95 % CI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
^a Progressioonivaba elumus (uuri ja hinnatud) ^b Üldine ravivastuse määr = täielik ravivastus + osaline ravivastus ^c Ravivastuse kestus ^d Aruandluse ajal enamik (59% dabrafeniib+trametiniibi ja 42% vemurafeniibi puhul) uuri ja hinnatud ravivastuseid endiselt püsisid NR = Saavutamata NA = Mittekohalduv				

Eelnev ravi BRAF inhibiitoriga

Piiratud hulgal andmeid on saadud patsientide kohta, kes kasutavad trametiniibi kombinatsioonis dabrafeniibiga ja kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-inhibiitori kasutamise ajal.

Uuringu BRF113220 osas B osales 26 patsiendist koosnev kohort, kelle haigus oli progresseerunud BRAF inhibiitori kasutamise ajal. Trametiniibi 2 mg üks kord ööpäevas ja dabrafeniibi 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsiooni puhul täheldati piiratud kliinilist toimet patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud BRAF inhibiitori kasutamise ajal (vt lõik 4.4). Uuri ja hinnatud kinnitatud ravivastuse määr oli 15% (95% CI: 4,4, 34,9) ja progressioonivaba elumuse mediaan 3,6 kuud (95% CI: 1,9, 5,2). Sarnaseid tulemusi täheldati 45 patsiendil, kes läksid dabrafeniibi monoteraapialt üle trametiniibi 2 mg üks kord ööpäevas ja dabrafeniibi 150 mg kaks korda ööpäevas kombinatsioonile selle uuringu osas C. Nendel patsientidel täheldatud kinnitatud ravivastuse määr oli 13% (95% CI: 5,0, 27,0) ja progressioonivaba elumuse mediaan 3,6 kuud (95% CI: 2, 4).

Ajumetastaasidega patsiendid

Dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust hinnati BRAF mutatsioon-positiivse melanoomiga patsientidel, kellel tekkisid ajumetastaasid, mitterandomiseeritud, avatud mitmekeskuselises II faasi uuringus (COMBI-MB uuring). Kokku kaasati 125 patsienti nelja kohorti:

- Kohort A: BRAF V600E mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid asümptomaatiliste aju metastaasidega, kes ei olnud saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1.
- Kohort B: BRAF V600E mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid asümptomaatiliste aju metastaasidega, kes olid saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1.
- Kohort C: BRAF V600D/K/R mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid asümptomaatiliste aju metastaasidega, kes olid või ei olnud saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1.
- Kohort D: BRAF V600D/E/K/R mutatsioon-positiivse melanoomiga patsiendid sümptomaatiliste aju metastaasidega, kes olid või ei olnud saanud eelnevat paikset ravi ajule ja kelle ECOG sooritusvõime oli 0 või 1 või 2.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kohordi A intrakraniaalne ravivastus- kinnitatud intrakraniaalse vastusega patsientide protsent, hinnatuna uurija poolt soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite (RECIST) versioon 1.1 alusel. Uuringu teisene tulemusnäitaja oli kohortides B, C ja D uurija poolt hinnatud intrakraniaalne ravivastus. Laias usaldusvahemikus (95% CI) ilmneva väikese uuringuvalimi tõttu tuleb kohortide B, C ja D tulemusi ettevaatusega tõlgendada. Efektiivsuse tulemused on kokku võetud tabelis 10.

Tabel 10 Uuringu COMBI-MB efektiivsuse andmed uurija hinnangul

	Kõik ravitud patsiendipopulatsioonid			
Tulemusnäitajad/ hinnang	Kohort A N=76	Kohort B N=16	Kohort C N=16	Kohort D N=17
Intrakraniaalne ravivastuse määr, % (95 % CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Intrakraniaalse ravivastuse määra kestus, mediaan, kuud (95% CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Üldine ravivastuse määr, % (95% CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Progressioonivaba elulemus, mediaan, kuud (95% CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Progressioonivaba elulemus, mediaan, kuud (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = Usaldusvahemik, NR = Saavutamata				

• *Dabrafeniibi monoterapia*

Dabrafeniibi efektiivsust BRAF V600 mutatsiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomiga täiskasvanud patsientidel on hinnatud kolmes kliinilises uuringus (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] ja BRF113710 [BREAK-2]), kus osalesid BRAF V600E ja/või V600K mutatsiooniga patsiendid.

Nendes kliinilistes uuringutes osales kokku 402 BRAF V600E ja 49 BRAF V600K mutatsiooniga uuritavat. Kinnitavast uuringust arvati välja patsiendid, kelle melanoomis oli muu BRAF mutatsioon kui V600E ning ühe grupiga kliinilistes uuringutes osalenud V600K mutatsiooniga patsientidel näib ravimi toime olevat väiksem kui V600E mutatsiooniga kasvajate puhul.

Puuduvad andmed melanoomiga patsientide kohta, kelle kasvajas on muud BRAF V600 mutatsioonid kui V600E ja V600K. Dabrafeniibi efektiivsust ei ole uuritud patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi proteiini kinaasi inhibiitoriga.

Eelnevalt ravi mittesaanud patsiendid (III faasi uuringu [BREAK-3] tulemused)

Dabrafeniibi efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi randomiseeritud avatud uuringus [BREAK 3], mis võrdles dabrafeniibi dakarbasiiniga (DTIC) eelnevalt ravi mittesaanud BRAF V600E mutatsiooniga kaugelearenenud (mitteresetseeritava III staadiumi) või metastaatilise (IV staadiumi) melanoomiga patsientidel. Uuringust arvati välja melanoomiga patsiendid, kellel oli muu BRAF mutatsioon kui V600E.

Selle uuringu esmane eesmärk oli hinnata dabrafeniibi efektiivsust võrreldes DTIC-ga progressioonivaba elumuse (PFS) osas vastavalt uurija hinnangule. DTIC rühma patsientidel oli lubatud üle minna dabrafeniibile pärast seda, kui sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal oli tekkinud esmane progresseerumine. Ravielsed tunnused olid ravirühmade vahel tasakaalus. 60% patsientidest olid meessoost ja 99,6% europiidse rassi esindajad; keskmine vanus oli 52 aastat ja 21% patsientidest olid 65-aastased ja vanemad, 98,4%-l oli ECOG sooritusvõime 0 või 1 ning 97%-l patsientidest oli metastaatiline haigus.

2011. aasta 19. detsembri seisuga andmete eelnevalt kindlaksmääratud analüüsi põhjal saavutati esmase tulemusnäitaja (progressioonivaba elumuse) oluline paranemine (HR = 0,30; 95% CI 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Tabelis 11 on esitatud kokkuvõtte esmase analüüsi ja 6-kuulise täiendava järelkontrolliga *post-hoc* analüüsi põhjal saadud efektiivsuse tulemused. Täiendavast *post-hoc* analüüsist saadud üldise elumuse andmed (2012. a 18. detsembri andmete põhjal) on toodud joonisel 3.

Tabel 11 Efektiivsus eelnevalt ravi mittesaanud patsientidel (uuring BREAK-3, 25. juuni 2012)

	Andmed seisuga 19. detsember 2011		Andmed seisuga 25. juuni 2012	
	Dabrafeniib N=187	DTIC N=63	Dabrafeniib N=187	DTIC N=63
Progressioonivaba elulemus				
Mediaan, kuud (95% CI)	5,1 (4,9, 6,9)	2,7 (1,5, 3,2)	6,9 (5,2, 9,0)	2,7 (1,5, 3,2)
HR (95% CI)	0,30 (0,18, 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24, 0,58) P < 0,0001	
Üldine ravivastus ^a				
% (95% CI)	53 (45,5, 60,3)	19 (10,2, 30,9)	59 (51,4, 66,0)	24 (14, 36,2)
Ravivastuse kestus				
Mediaan, kuud (95% CI)	N=99 5,6 (4,8, NR)	N=12 NR (5,0, NR)	N=110 8,0 (6,6, 11,5)	N=15 7,6 (5,0, 9,7)
Lühendid: CI: usaldusvahemik; DTIC: dakarbasiin; HR: riskisuhe; NR: saavutamata				
^a Defineeritud kui kinnitatud täielik + osaline ravivastus.				

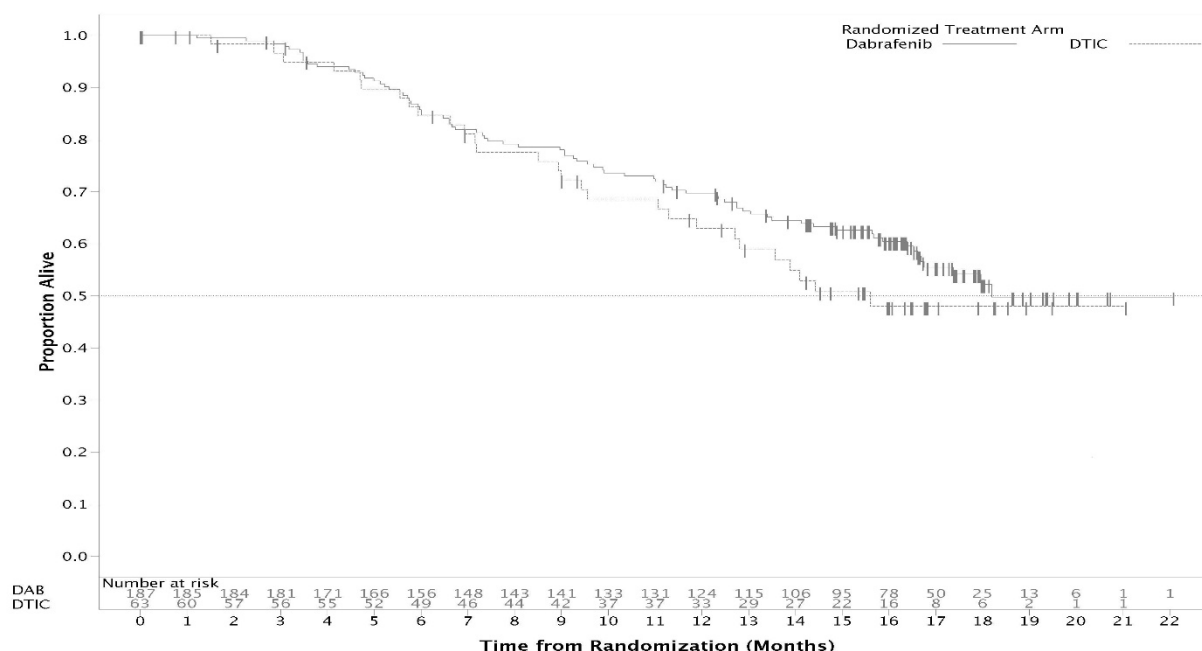
25. juuni 2012. a seisuga olid kolmkümmend viis (55,6%) 63-st DTIC rühma randomiseeritud uuritavast üle läinud dabrafeniibile ning 63%-l dabrafeniibi rühma ja 79%-l DTIC rühma randomiseeritud isikutest oli haigus progresseerunud või nad olid surnud. Progressioonivaba elumuse mediaan pärast ravivahetust oli 4,4 kuud.

Tabel 12 Elulemuse andmed esmase analüüsi ja *post-hoc* analüüside alusel

Andmete kuupäev	Ravi	Surmade arv (%)	Riskisuhe (95% CI)
19. detsember 2011	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25, 1,48) ^(a)
	dabrafeniib	21 (11%)	
25. juuni 2012	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44, 1,29) ^(a)
	dabrafeniib	55 (29%)	
18. detsember 2012	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48, 1,21) ^(a)
	dabrafeniib	78 (42%)	
^(a) Ravivahetuse ajal patsiente ei tsenseeritud			

18. detsembri 2012. a andmetel põhinevast täiendavast *post-hoc* analüüsist saadud üldise elulemuse andmed näitasid, et 12 kuu üldise elulemuse määr oli DTIC- ja dabrafeniibravi puhul vastavalt 63% ja 70%.

Joonis 3 Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (BREAK-3) (18.detsember 2012)



Ajumetastaasidega patsiendid (tulemused II faasi uuringust (BREAK-MB))

BREAK-MB oli mitmekeskuseline, avatud, kahe kohordiga II faasi uuring, mille eesmärk oli hinnata dabrafeniibi intrakraniaalset ravivastust histoloogiliselt kinnitatud (IV staadiumi) BRAF mutatsiooniga (V600E või V600K) ajumetastaasidega melanoomi korral. Uuritavad värvati kohorti A (patsiendid, kes ei olnud eelnevalt saanud ajumetastaaside lokaalset ravi) või kohorti B (patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ajumetastaaside lokaalset ravi).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine intrakraniaalne ravivastuse määr (OIRR) V600E patsientide populatsioonis, hinnatuna uurijate poolt. Tabelis 13 on toodud kinnitatud OIRR ja muud efektiivsuse tulemused uurija hinnangu põhjal.

Tabel 13 Efektiivsuse andmed ajumetastaasidega patsientidel (uuring BREAK-MB)

	Kõik ravitud patsiendid			
	BRAF V600E (esmane)		BRAF V600K	
	Kohort A N=74	Kohort B N=65	Kohort A N=15	Kohort B N=18
Üldise intrakraniaalse ravivastuse määr, % (95% CI)^a				
	39% (28,0, 51,2) P < 0,001 ^b	31% (19,9, 43,4) P < 0,001 ^b	7% (0,2, 31,9)	22% (6,4, 47,6)
Intrakraniaalse ravivastuse kestus, mediaan, kuud (95% CI)				
	N=29 4,6 (2,8, NR)	N=20 6,5 (4,6, 6,5)	N=1 2,9 (NR, NR)	N=4 3,8 (NR, NR)
Üldine ravivastus, % (95% CI)^a				
	38% (26,8, 49,9)	31% (19,9, 43,4)	0 (0, 21,8)	28% (9,7, 53,5)
Ravivastuse kestus, mediaan, kuud (95% CI)				
	N=28 5,1 (3,7, NR)	N=20 4,6 (4,6, 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8, NR)
Progressioonivaba elulemus, mediaan, kuud (95% CI)				
	3,7 (3,6, 5,0)	3,8 (3,6, 5,5)	1,9 (0,7, 3,7)	3,6 (1,8, 5,2)
Üldine elulemus, mediaan, kuud (95% CI)				
Mediaan, kuud	7,6 (5,9, NR)	7,2 (5,9, NR)	3,7 (1,6, 5,2)	5,0 (3,5, NR)
Lühendid: CI: usaldusvahemik; NR: saavutamata; NA: pole asjakohane				
^a Kinnitatud ravivastus.				
^b Selle uuringu eesmärk oli toetada või ümber lükata nullhüpotees – OIRR ≤10% (varasemate tulemuste põhjal) alternatiivse hüpoteesi (OIRR ≥ 30%) poolt BRAF V600E mutatsiooniga isikutel.				

Patsiendid, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud või kellel ei olnud vähemalt üks eelnev süsteemne ravi efektiivne (II faasi uuringu [BREAK-2] tulemused)

BRF113710 (BREAK-2) oli mitmekeskuseline, ühe uuringurühmaga uuring, kus osales 92 metastaatilise (IV staadiumi) melanoomiga uuritavat, kelle melanoomis oli kindlaks tehtud BRAF V600E või V600K mutatsiooni olemasolu.

Urija poolt hinnatud kinnitatud ravivastuse määr BRAF V600E metastaatilise melanoomiga (n=76) patsientidel oli 59% (95% CI: 48,2, 70,3) ning ravivastuse kestuse mediaan 5,2 kuud (95% CI: 3,9, ei ole hinnatav) mediaanselt 6,5 kuud kestnud järelkontrolli põhjal. BRAF V600K mutatsiooniga metastaatilise melanoomiga patsientidel (n=16) oli ravivastuse määr 13% (95% CI: 0,0, 28,7); ravivastuse kestuse mediaan oli 5,3 kuud (95% CI: 3,7, 6,8). Kuigi see piirdub väikese arvu patsientidega, oli üldise elulemuse mediaan kooskõlas BRAF V600E mutatsioon-positiivsete tuumoritega patsientidelt saadud andmetega.

III staadiumi melanoomi adjuvantravi

BRF115532 (COMBI-AD)

Trametiiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust uuriti mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus, kuhu kaasati III staadiumi (IIIA [lümfisõlmede metastaas >1 mm], IIIB või IIIC staadium) BRAF V600 E/K mutatsiooniga nahamelanoomi patsiente pärast täielikku resektsiooni.

Patsiendid randomiseeriti kaheks grupiks saama kas kombinatsioonravi (150 mg dabrafeniibi kaks korda ööpäevas ja 2 mg trametiiniibi üks kord ööpäevas) või kahte platseebot 12 kuu jooksul. Uuringusse saamise eelduseks oli melanoomi täielik resektsioon koos täieliku lümfadenektoomiaga 12 nädala jooksul enne randomiseerimist. Ükskõik missugune eelnev süsteemne vähivastane ravi, sealhulgas kiiritusravi, ei olnud lubatud. Patsiendid, kelle anamneesis oli eelnev pahaloomuline kasvaja, kuid kes olid vähemalt 5 aastat haigusvabad, olid uuringukõlblikud. Uuringusse ei kaasatud kinnitatud RAS mutatsiooniga pahaloomulise kasvajaga patsiendid. Patsiendid stratifitseeriti BRAF mutatsiooni (V600E versus V600K) ja haiguse operatsioonieelse staadiumi järgi, kasutades Ameerika Vähktõve Ühendkomitee (ing k *American Joint Committee on Cancer*) 7.väljaande melanoomi

staadiumite süsteemi (III staadiumi alastaadiumite kaupa, mis näitavad lümfisõlme erinevate tasemete haaratust ja esmase kasvaja suurust ja haavandumist). Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud retsidiivivaba elulemus (*relapse-free survival*, RFS)- aeg randomiseerimisest kuni haiguse kordumiseni või mis tahes põhjusel surmani. Radioloogiliselt hinnati kasvajat esimesel kahel aastal iga 3 kuu järel ja edaspidi iga 6 kuu järel seni, kuni märgati esimest retsidiivi. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (*overall survival*, OS; põhiline teisene tulemusnäitaja), retsidiivivaba aeg (*freedom from relapse*, FFR) ja kaugmetastaasi-vaba elulemus (*distant metastasis-free survival*; DMFS).

Kokku 870 patsienti randomiseeriti kombinatsioonravi (n=438) ja platseebo (n=432) rühma. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (99%) ja meessoost (55%), mediaanvanusega 51 aastat (18% olid ≥65-aastased). Uuring sisaldas patsiente III staadiumi kõigi alastaadiumitega enne resektsiooni; 18% neist patsientidest tuvastati lümfisõlmede haaratus üksnes mikroskoobiga ja neil ei olnud esmase kasvaja haavandumist. Enamusel patsientidest oli BRAF V600E mutatsioon (91%).

Jälgimise mediaanne kestus esmase analüüsi ajal oli 2,83 aastat dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi rühmas ning 2,75 aastat platseeborühmas.

Retsidiivivaba elulemuse esmase analüüsi tulemused on esitletud tabelis 14. Uuring näitas uurija hinnatud retsidiivivaba elulemuse esmases tulemuses ravirühmade vahel statistiliselt olulist erinevust, retsidiivivaba elulemuse mediaan platseeborühmas oli 16,6 kuud ja selleni ei ole kombinatsioonrühmas veel jõutud (HR: 0,47; 95% usaldusintervall: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Vaadeldav retsidiivivaba elulemus oli ühtlaselt efektiivne patsientide alarühmade, sh vanus, sugu ja rass, seas. Tulemused olid ühtlased ka stratifitseerimisfaktorite vahel, nagu haiguse staadium ja BRAF V600 mutatsiooni tüüp.

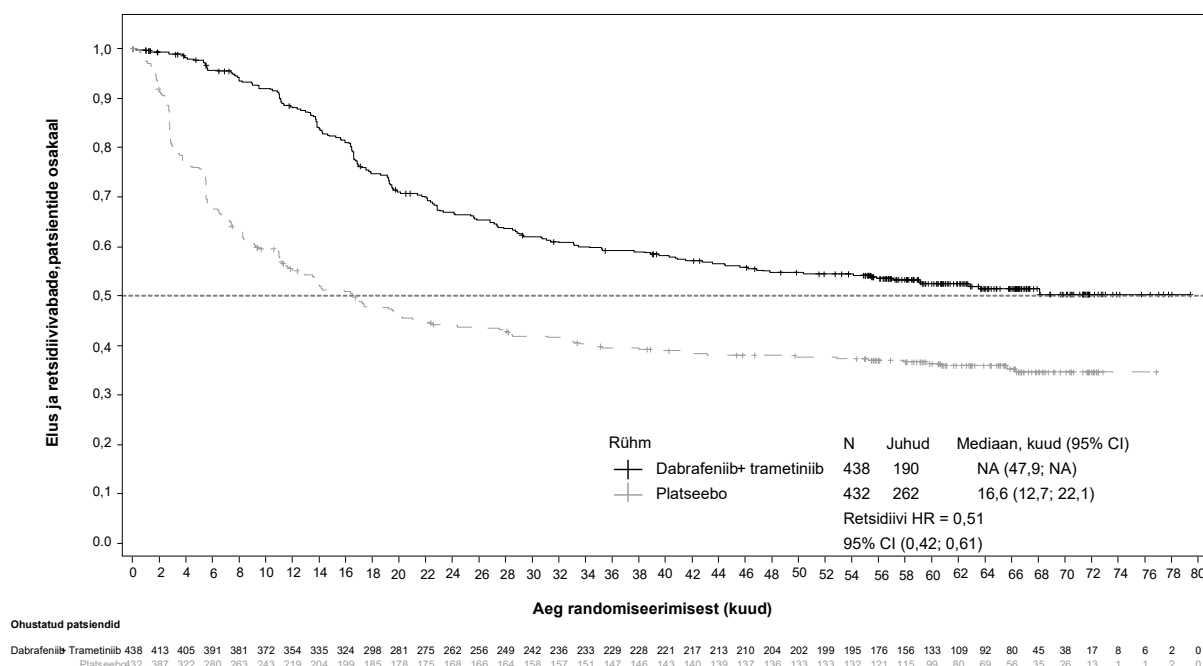
Tabel 14 Uurija hinnatud retsidiivivaba elulemuse tulemused uuringus BRF115532 (COMBI-AD esmane analüüs)

RFS parameeter	Dabrafeniib + Trametiniib N=438	Platseebo N=432
Juhtude arv, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Retsidiiv	163 (37%)	247 (57%)
Kaugmetastaasiga retsidiiveerunud	103 (24%)	133 (31%)
Surm	3 (<1%)	1 (<1%)
Mediaan (kuud)	NE	16.6
(95% CI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Riskitiheduste suhe ^[1]	0,47	
(95% CI)	(0,39; 0,58)	
p-väärtus ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1-aasta määr (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-aasta määr (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-aasta määr (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Riskitiheduste suhe saadi stratifitseeritud Pike'i mudelist.
^[2] p-väärtus saadi kahepoolsest stratifitseeritud *log-rank* testist (stratifitseerimisfaktorid olid haiguse staadium – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – ja BRAF V600 mutatsiooni tüüp – V600E vs. V600K)
NE (*not estimable*) = mittehinnatav

Täiendava 29-kuulise jälgimise tulemusena saadud uuendatud andmete põhjal, mida võrreldi esmasanalüüsiga (minimaalne jälgimiskestus 59 kuud), säilitati retsidiivivaba elulemuse kasu hinnangulise HR-iga 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (joonis 4). Retsidiivivaba elulemuse 5-aasta määr oli kombinatsioonrühmas 52% (95% CI: 48; 58) ja platseeborühmas 36% (95% CI: 32; 41).

Joonis 4 Retsidiivivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad uuringust BRF115532 (ITT populatsioon, uuendatud andmed)



Üldise elulemuse lõppanalüüsi ajal oli jälgimise mediaanne kestus 8,3 aastat kombinatsioonrühmas ning 6,9 aastat platseeborühmas. Üldises elulemuses täheldatud erinevus ei olnud statistiliselt oluline (HR: 0,80; 95% CI: 0,62; 1,01), võttes arvesse 125 juhtu (29%) kombinatsioonrühmas ja 136 juhtu (31%) platseeborühmas. Hinnanguline üldise elulemuse 5 aasta määr oli 79% kombinatsioonrühmas ja 70% platseeborühmas ning hinnanguline üldise elulemuse 10 aasta määr 66% kombinatsioonrühmas ja 63% platseeborühmas.

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Uuring BRF113928

Dabrafenibiibi ja trametiniibi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust uuriti kolme kohordiga mitmekeskuselises, mitterandomiseeritud ja avatud II faasi uuringus, kuhu kaasati IV staadiumi BRAF V600E mutante NSCLC-ga patsiendid. Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr, hinnatuna uurija poolt RECIST 1.1 alusel. Teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus, progressioonivaba elulemus, üldine elulemus, ohutus ja populatsiooni farmakokineetika. Üldist ravivastuse määra, ravivastuse kestust ja progressioonivaba elulemust hinnati ka sõltumatu hindamiskogu (*Independent Review Committee*, IRC) poolt sensitiivsusanalüüsina.

Kohordid kaasati üksteise järel:

- kohort A: monoterapia (dabrafenibiib 150 mg kaks korda ööpäevas), kaasati 84 patsienti. 78 patsienti olid eelnevalt saanud metastaatilise haiguse süsteemset ravi.
- kohort B: kombinatsioonravi (dabrafenibiib 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniib 2 mg üks kord ööpäevas), kaasati 59 patsienti. 57 patsienti olid eelnevalt saanud metastaatilise haiguse 1...3 süsteemset ravi. 2 patsienti ei olnud eelnevat süsteemset ravi saanud ning need patsiendid kaasati kohort C analüüsi.
- kohort C: kombinatsioonravi (dabrafenibiib 150 mg kaks korda ööpäevas ja trametiniib 2 mg üks kord ööpäevas), 34 patsienti. Kõik patsiendid said uuringuravimit metastaatilise haiguse esmavaliku ravina.

Kombinatsioonravi kohortidesse B ja C kaasatud kokku 93 patsiendi seas olid enamik patsiente valge rassi esindajad (> 90%), naiste ja meeste osakaal oli sarnane (54% vs. 46%) ning mediaanvanus teise või enama valiku ravi patsientidel oli 64 aastat ja esmavaliku ravi patsientidel 68 aastat. Enamikel kombinatsioonravi kohortidesse kaasatud patsientidel (94%) oli ECOG sooritusvõime 0 või 1. 26 patsienti (28%) ei olnud kunagi suitsetanud. Enamikel patsientidel oli kasvaja mittelamerakulise

histoloogiaga. Eelnevalt ravitud populatsioonis olid 38 patsienti (67%) saanud metastaatilise haiguse ühte süsteemset vähivastast ravi.

Esmase analüüsi ajal oli esmane tulemusnäitaja – uurija hinnatud üldine ravivastuse määr – esmavaliku ravi populatsioonis 61,1% (95% CI, 43,5%; 76,9%) ja eelnevalt ravi saanud 66,7% (95% CI, 52,9%; 78,6%). Need väärtused olid statistiliselt olulised, lükkamaks tagasi nullhüpoteesi, et selles NSCLC populatsioonis on dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi tulemusena saavutatav üldine ravivastuse määr 30% või väiksem. IRC hinnatud üldise ravivastuse määra tulemused olid kooskõlas uurija hinnanguga. Kombinatsioonravi trametiniibiga oli tõhusam, kui seda võrreldi kaudselt dabrafeniibi monoterapiaga kohordis A. Lõplik efektiivsuse analüüs, mis teostati 5 aastat pärast viimase uuritava esimest annust, on toodud tabelis 15.

Tabel 15 Efektiivsuse kokkuvõtte kombinatsioonravi kohortides uurija ja sõltumatu radioloogilise hinnangu põhjal

Tulemusnäitaja	Analüüs	Esmavaliku kombinatsioonravi N=36 ¹	Teise ja enama valiku kombinatsioonravi N=57 ¹
Üldine kinnitatud ravivastus n (%) (95% CI)	Uurija poolne IRC poolne	23 (63,9%) (46,2; 79,2) 23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1) 36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Ravivastuse kestuse mediaan Kuud (95% CI)	Uurija poolne IRC poolne	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
Progressioonivaba elulemuse mediaan Kuud (95% CI)	Uurija poolne IRC poolne	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Üldise elulemuse mediaan Kuud (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Andmete lõppkuupäev: 7. jaanuar 2021

QT-intervalli pikenemine

Kõige raskekujulisemat QTc-intervalli pikenemist >60 millisekundit (ms) täheldati 3%-l dabrafeniibiga ravitud patsientidest (integreeritud ohutusuuringu populatsioonis ühel patsiendil >500 ms). III faasi uuringus MEK115306 ei esinenud ühelgi trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsiendil QTcB pikenemist >500 ms; QTcB suurenes võrreldes algväärtusega rohkem kui 60 ms 1%-l (3/209) patsientidest. III faasi uuringus MEK116513 esines neljal trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooniga ravitud patsiendil (1%) QTcB 3. raskusastme suurenemine (>500 ms). Kahel patsiendil esines QTcB 3. raskusastme suurenemine (>500 ms), mis oli ühtlasi algväärtusest >60 ms suurem.

Dabrafeniibi võimalikku toimet QT-intervalli pikenemisele hinnati vastavas korduvate annuste QT-intervalli uuringus. 32-le BRAF V600 mutatsiooniga kasvajaga patsiendile manustati dabrafeniibi supratrapeutilises annuses 300 mg kaks korda ööpäevas. Dabrafeniibil ega selle metaboliitidel ei täheldatud kliiniliselt olulisi toimeid QTc-intervallile.

Teised uuringud – pürekia ravimise analüüs

Uuring CPDR001F2301 (COMBI-i) ja uuring CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pürekiaat jälgitakse dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsioonravi saavatel patsientidel. Esmased mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi kombinatsioonravi registreerimise uuringud (COMBI-d ja COMBI-v; kogu N=559) ja melanoomi adjuvantravi uuringud (COMBI-AD, N=435)

soovitasid pürekia korral (palavik $\geq 38^{\circ}\text{C}$) katkestada ravi ainult dabrafeniibiga. Kahes järgnevas mitteresetseeritava või metastaatilise melanoomi (COMBI-i kontrollrühm, N=264) ja melanoomi adjuvantravi uuringus (COMBI-Aplus, N=552) soovitati ravi katkestamist mõlema ravimiga juhul kui patsiendi temperatuur on $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) või esimese pürekia sümptomi tekkimisel (COMBI-i; COMBI-Aplus korduva pürekia korral). Uuringutes COMBI-i ja COMBI-Aplus esines vähem 3./4. raskusastme pürekia, komplikatsioonidega pürekia, hospitaliseerimist raske pürekia erilist huvi pakkuvate kõrvaltoimete (*Adverse Events of Special Interest*, AESIs) tõttu, aega, mis kulus pürekia AESI-dele, ja mõlema ravi katkestamist pürekia AESI-de tõttu (viimane ainult adjuvantravi korral), võrreldes uuringutega COMBI-d, COMBI-v ja COMBI-AD. COMBI-Aplus uuring saavutas esmase tulemusnäitaja 8,0%-lise liitmääraga (95% CI: 5,9...10,6) 3./4. raskusastme pürekia, hospitaliseerimist nõudva pürekia või pürekiasid tingitud püsiva ravi katkestamise korral, võrreldes 20,0%-lise liitmääraga (95% CI: 16,3...24,1) ajaloolise kontrolluuringu puhul (COMBI-AD).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada dabrafeniibiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta melanoomi ja teiste pahaloomuliste kasvajate korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Dabrafeniib imendub suukaudse manustamise järgselt, maksimaalse plasmakontsentratsiooni sabumise aja mediaan on 2 tundi pärast annuse manustamist. Suukaudse dabrafeniibi keskmine absoluutne biosaadavus on 95% (90% CI: 81, 110%). Dabrafeniibi plasmataase ($C_{\max}$ ja AUC) suurenes proportsionaalselt annusega vahemikus 12...300 mg pärast ühekordse annuse manustamist, kuid pärast ravimi korduvat kaks korda ööpäevas manustamist on suurenemine väiksem kui proportsionaalne annusega. Korduval manustamisel täheldati plasmataseme langust, tõenäoliselt oma enda metabolismi indutseerimise tõttu. Keskmine akumuliseerumise AUC 18. päeva/1. päeva suhe oli 0,73. Pärast 150 mg kaks korda ööpäevas manustamist olid geomeetriline keskmine $C_{\max}$, AUC(0- τ) ja annuse-eelne kontsentratsioon (C_{τ}) olid vastavalt 1478 ng/ml, 4341 ng*h/ml ja 26 ng/ml.

Dabrafeniibi manustamisel koos toiduga vähenes dabrafeniibi kapslite biosaadavus ($C_{\max}$ ja AUC vähenesid vastavalt 51% ja 31%) ning imendumine aeglustus võrreldes ravimi manustamisega tühja kõhuga.

Jaotumine

Dabrafeniibi seonduvus inimese plasmavalkudega on 99,7%. Pärast intravenoosse mikroannuse manustamist oli tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala 46 l.

Biotransformatsioon

Dabrafeniibi metabolismi vahendavad peamiselt CYP2C8 ja CYP3A4 ning moodustub hüdroksüdabrafeniib, mis CYP3A4 kaudu oksüdeerub edasi karboksüdabrafeniibiks. Karboksüdabrafeniib võib dekarboksüleeruda mitteensümaatilise protsessi kaudu desmetüüldabrafeniibiks. Karboksüdabrafeniib eritub sapi ja uriiniga. Desmetüüldabrafeniib võib moodustuda ka sooles ja tagasi imenduda. Desmetüüldabrafeniib metaboliseerub CYP3A4 vahendusel oksüdatiivseteks metaboliitideks. Hüdroksüdabrafeniibi terminaalne poolväärtusaeg on sama mis dabrafeniibil (10 tundi), samal ajal kui karboksü- ja desmetüüldabrafeniibil on pikem poolväärtusaeg (21...22 tundi). Keskmine metaboliidi/lähteravimi AUC suhe pärast korduvate annuste manustamist oli hüdroksü-, karboksü- ja desmetüüldabrafeniibi puhul vastavalt 0,9, 11 ja 0,7. Plasmataseme, suhtelise tugevuse ja farmakokineetiliste omaduste alusel aitavad nii hüdroksü- kui desmetüüldabrafeniib tõenäoliselt kaasa dabrafeniibi kliinilisele toimele, samal ajal kui karboksüdabrafeniibi aktiivsus ei ole tõenäoliselt märkimisväärne.

Koostoimed teiste ravimitega

Teiste ravimite mõju dabrafeniibile

Dabrafeniib on inimese P-glükoproteiini (Pg-p) ja inimese BCRP substraat *in vitro*. Kuid nendel transporteritel on minimaalne toime dabrafeniibi suukaudsele biosaadavusele ja eritumisele ning risk kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeks P-gp või BCRP inhibiitoritega on väike. Demonstreeriti, et *in vitro* ei ole dabrafeniib ega selle 3 põhilist metaboliiti P-gp inhibiitorid.

Dabrafeniibi mõju teistele ravimitele

Kuigi dabrafeniib ja selle metaboliidid (hüdroksüdabrafeniib, karboksüdabrafeniib ja desmetüüldabrafeniib) olid inimese orgaaniliste anioonide transporteri (OAT) 1 ja OAT3 inhibiitorid *in vitro*, ning dabrafeniib ja selle desmetüülmetaboliit olid orgaaniliste katioonide transporteri 2 (OCT2) inhibiitorid *in vitro*, on dabrafeniibi ja selle metaboliitide kliiniliselt saavutatavate plasmakontsentratsioonide puhul risk ravimite koostoimete tekkeks nendel transporteritel minimaalne.

Eritumine

Dabrafeniibi terminaalne poolväärtusaeg pärast intravenoosse ühekordse mikroannuse manustamist on 2,6 tundi. Dabrafeniibi terminaalne poolväärtusaeg pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist on 8 tundi piiratud imendumisest tingitud eritumise tõttu pärast suukaudset manustamist (*flip-flop* farmakokineetika). i.v. plasmakliirens on 12 l/h.

Pärast suukaudse annuse manustamist on dabrafeniibi põhiline eritumistee metabolism, mida vahendavad CYP3A4 ja CYP2C8. Dabrafeniibiga seotud materjal eritub peamiselt väljaheitega, 71% suukaudsest annusest eritub roojaga; 23% annusest eritus uriiniga ainult metaboliitide kujul.

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et vähesel määral suurenenud bilirubiinisaldus ja/või ASAT aktiivsus (Riikliku Vähiinstituudi [National Cancer Institute, NCI] klassifikatsiooni alusel) ei mõjuta oluliselt dabrafeniibi suukaudset kliirensit. Lisaks ei olnud kergel maksakahjustusel, mida määratleti bilirubiinisalduse ja ASAT aktiivsuse järgi, olulist mõju dabrafeniibi metaboliitide plasmakontsentratsioonile. Puuduvad andmed keskmise raskusega kuni raske maksakahjustuse kohta. Kuna maksas toimuv metabolism ja sapiga eritumine on dabrafeniibi ja selle metaboliitide põhilised eliminatsiooni teed, peab mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidele dabrafeniibi manustama ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitab, et kerge neerukahjustus ei mõjuta dabrafeniibi suukaudset kliirensit. Kuigi mõõduka neerukahjustuse korral saadud andmeid on vähesel hulgal, ei näita need kliiniliselt olulist mõju. Puuduvad raske neerukahjustusega patsientidelt saadud andmed (vt lõik 4.2).

Eakad

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei olnud vanusel olulist mõju dabrafeniibi farmakokineetikale. 75-aastastel ja vanematel isikutel oli karboksü- ja desmetüüldabrafeniibi plasmakontsentratsioon 40% kõrgem kui alla 75-aastastel.

Kehakaal ja sugu

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal leiti, et sugu ja kehakaal mõjutavad dabrafeniibi suukaudset kliirensit; kehakaal mõjutas ka suukaudset jaotusruumala ja jaotuskliirensit. Neid farmakokineetilisi erinevusi ei loetud kliiniliselt olulisteks.

Rass

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud dabrafeniibi farmakokineetika olulisi erinevusi asiaatide ja valge rassi esindajate vahel. Puuduvad piisavad andmed, et hinnata teiste rasside

võimalikku mõju dabrafeniibi farmakokineetikale.

Lapsed

Noorukitel dabrafeniibi kehakaalu järgi kohandatud annuse farmakokineetiline ekspositsioon jäi täiskasvanutega samasse vahemikku.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Dabrafeniibiga ei ole kartsinogeensuuringuid läbi viidud. Dabrafeniib ei olnud mutageenne ega klastogeneenne *in vitro* bakteriaalsetes testides ja imetajarakkude kultuuris ning *in vivo* näriliste mikrotoumade testis.

Kombineeritud emaslooma fertiilsuse, varajase embrüonaalse ja embrüo/loote arengu uuringutes rottidel vähenes munasarjades kollaskehade arv tiinetel rottidel annuse 300 mg/kg/ööpäevas kasutamisel (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist ligikaudu 3 korda suuremate väärtuste juures AUC alusel), kuid puudus toime innatsüklile, paaritumisele või fertiilsuse näitajatele. Arenguhäireid, sealhulgas embrüoletaalsust, vatsakeste vaheseina defekte ja tüümuse kuju variatsioone täheldati annuse 300 mg/kg/ööpäevas kasutamisel ning aeglustunud skeleti arengut ja loote kehakaalu langust annuse ≥ 20 mg/kg/ööpäevas kasutamisel (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist $\geq 0,5$ korda suuremate väärtuste juures AUC alusel).

Isaste loomade fertiilsuse uuringut ei ole dabrafeniibiga läbi viidud. Kuid korduvate annuste manustamise uuringutes täheldati rottidel ja koertel munandite degeneratsiooni (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist $\geq 0,2$ korda suuremate väärtuste juures AUC alusel). Munandite muutused püsisid rottidel ja koertel pärast 4-nädalat taastumisperioodi (vt lõik 4.6).

Koertel täheldati kardiovaskulaarseid toimeid, kaasa arvatud koronaararterite degeneratsiooni/nekroosi ja/või verejooksu, südame atrioventrikulaarklapi hüpertroofiat/verejooksu ja kodade fibrovaskulaarset proliferatsiooni (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist ≥ 2 korda suuremate väärtuste juures AUC alusel). Hiirtel täheldati fokaalset arteriaalset/perivaskulaarset põletikku erinevates kudedes ning rottidel täheldati suurema esinemissagedusega maksaarteri degeneratsiooni ja spontaanset kardiomüotsüütide degeneratsiooni koos põletikuga (spontaanne kardiomüopaatia) (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist $\geq 0,5$ ja $0,6$ korda suuremate väärtuste juures vastavalt rottidel ja hiirtel). Hiirtel täheldati toimet maksale, sealhulgas hepatotsellulaarset nekroosi ja põletikku (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist $\geq 0,6$ korda suuremate väärtuste juures). Mitmetel koertel, kes said ≥ 20 mg/kg/ööpäevas (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist ≥ 9 korda suuremate väärtuste juures AUC alusel), täheldati kopsude bronhoalveolaarset põletikku, mida seostati pindmise ja/või vaevalse hingamisega.

Dabrafeniibi saanud koertel ja rottidel on täheldatud pöörduvaid hematoloogilisi toimeid. Kuni 13-nädalase kestusega uuringutes täheldati koertel ja rottidel retikulotsüütide arvu langust ja/või erütrotsüütide massi vähenemist (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist vastavalt ≥ 10 ja $1,4$ korda suuremate väärtuste juures).

Noorloomade toksilisuse uuringutes rottidel täheldati toimet kasvule (lühem pikkade luude pikkus), neerutoksilisust (tubulaarsed ladestused, suurenenud esinemissagedusega neerukoore tsüstid ja tubulaarne basofiilia ning uurea- ja/või kreatiniini kontsentratsiooni pöörduv suurenemine) ja toksilist toimet munanditele (degeneratsioon ja seemnetorukeste laienemine) (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist $\geq 0,2$ korda suuremate väärtuste juures AUC alusel).

In vitro hiire fibroblastide 3T3 NRU (*Neutral Red Uptake*) testis oli dabrafeniib fototoksiline ning karvadeta hiirtel *in vivo* suukaudse fototoksilisuse uuringus annustes ≥ 100 mg/kg (inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist ≥ 44 korda suuremate väärtuste juures $C_{\max}$ alusel).

Kombinatsioonis trametiniibiga

Uuringus koertel, milles kasutati 4 nädala jooksul tramentiniibi ja dabrafeniibi kombinatsiooni,

täheldati madalate plasmakontsentratsioonide juures seedetrakti toksilisust ja lümfikoe vähenemist tuumuses, võrreldes trametiniibi monoterapiaga koertel. Muus osas olid toksilised toimed sarnased monoterapia uuringutega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat
Kolloidne ränidioksiid

Kapsli kest

Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Hüpromelloos (E464)

Trükitint

Must raudoksiid (E172)
Šellak
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistmatu valge kõrgtihedast polüetüleenist (HDPE) pudel polüpropüleenist keeratava korgi ja silikageelist kuivatusainega.

Igas pudelis on 28 või 120 kõvakapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Tafinlar 50 mg kõvakapslid

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

Tafinlar 75 mg kõvakapslid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 8. mai 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Sloveenia

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tafinlar 50 mg kõvakapslid
dabrafenibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab dabrafeniibmesilaati koguses, mis vastab 50 mg dabrafeniibile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

28 kapslit

120 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab kuivatusainet, mitte eemaldada ega süüa.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tafinlar 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tafinlar 50 mg kapslid
dabrafenibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab dabrafeniibmesilaati koguses, mis vastab 50 mg dabrafeniibile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

28 kapslit
120 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tafinlar 75 mg kõvakapslid
dabrafenibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab dabrafeniibmesilaati koguses, mis vastab 75 mg dabrafeniibile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

28 kapslit

120 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab kuivatusainet, mitte eemaldada ega süüa.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tafinlar 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tafinlar 75 mg kapslid
dabrafenibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab dabrafeniibmesilaati koguses, mis vastab 75 mg dabrafeniibile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

28 kapslit
120 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novartis Europharm Limited

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Tafinlar 50 mg kõvakapslid

Tafinlar 75 mg kõvakapslid

dabrafeniib (*dabrafenibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tafinlar ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tafinlari võtmist
3. Kuidas Tafinlari võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tafinlari säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tafinlar ja milleks seda kasutatakse

Tafinlar on ravim, mis sisaldab toimeainena dabrafeniibi. Seda kasutatakse ainsa ravimina või kombinatsioonis trametiniibi sisaldava ravimiga täiskasvanutel melanoomiks nimetatud nahavähi raviks, mis on levinud teistesse kehaosadesse või mida ei saa eemaldada operatsiooni teel.

Tafinlari kombinatsioonis trametiniibiga kasutatakse ka melanoomi tagasituleku ennetamiseks pärast selle eemaldamist operatsiooni teel.

Tafinlari kombinatsioonis trametiniibiga kasutatakse ka teatud tüüpi kopsuvähi raviks, mida nimetatakse mitteväikerakk-kopsuvähiks.

Mõlemal vähil on eriline muutus (mutatsioon) BRAF geeni asendis V600. See geenimutatsioon võib olla vähi tekke põhjuseks. Teie ravim on suunatud muteerunud geeni poolt toodetavate valkude vastu ning aeglustab või peatab vähi arengu.

2. Mida on vaja teada enne Tafinlari võtmist

Tafinlari tohib kasutada ainult BRAF mutatsiooniga melanoomide ja mitteväikerakk-kopsuvähi raviks. Seetõttu testib arst teid enne ravi alustamist selle mutatsiooni suhtes.

Kui teie arst otsustab, et teid ravitakse Tafinlari ja trametiniibi kombinatsiooniga, **lugege lisaks sellele infolehele hoolikalt ka trametiniibi pakendi infolehte.**

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Tafinlari ei tohi võtta

- **kui olete dabrafeniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.**

Kui arvate, et see kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tafinlari võtmist pidage nõu oma arstiga. Arst peab olema teadlik sellest:

- kui teil on **probleeme maksaga**.
- kui teil on või on kunagi olnud **probleeme neerudega**.
Arst võib Tafinlar-ravi ajal võtta teilt vereproove maksa- ja neerutalitluse kontrollimiseks.
- **kui teil on olnud muud tüüpi vähk kui melanoom või mitteväikerakk-kopsuvähk**, sest Tafinlari võtmise ajal võib teil olla suurem risk teiste nahavähkide või mitte-nahavähkide tekkeks.

Enne, kui võtate Tafinlari kombinatsioonis trametiniibiga, peab teie arst olema teadlik sellest:

- kui teil on südameprobleemid, nagu südamepuudulikkus või probleemid südamerütmiga.
- kui teil on silmaprobleemid, sealhulgas silma varustava veeni ummistus (võrkkesta veeni oklusioon) või silmaturse, mille põhjuseks võib olla vedelikupeetus (korieoretinopaatia).
- kui teil on probleeme kopsude või hingamisega, sealhulgas hingamisraskus, millega sageli kaasneb kuiv köha, õhupuudus ja väsimus.
- kui teil on või on kunagi olnud seedetrakti probleeme, nagu divertikuliit (põletikulised jämesoolesopistised) või siirded seedetraktis.

Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Seisundid, millele võib olla vaja tähelepanu pöörata

Mõnedel Tafinlari võtvatel inimestel tekivad muud haigusseisundid, mis võivad olla tõsised. Te peate teadma olulisi nähtusi ja sümptomeid, millele selle ravimi võtmise ajal tähelepanu pöörata. Teatud sümptomeid (veritsus, palavik, nahamuutused ja silmaprobleemid) on lühidalt kirjeldatud käesolevas lõigus, kuid üksikasjalikum teabe leiate lõigust 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Veritsus

Tafinlar ja Tafinlar kombinatsioonis trametiniibiga võib põhjustada tõsiseid veritsusi, sealhulgas ajus, seedetraktis (nagu maos, pärasooles või soolestikus), kopsudes ja teistes elundites, mis võib põhjustada surma. Sümptomite hulka võivad kuuluda:

- peavalud, pearinglus või nõrkustunne
- vere esinemine väljaheites või musta värvi väljaheide
- vere eritumine uriiniga
- maovalu
- vere köhimine või oksendamine

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Palavik

Tafinlari võtmine või Tafinlari võtmine koos trametiniibiga võib põhjustada palavikku, kuigi see on tõenäolisem kombinatsioonravi korral (vt ka lõik 4). Mõnedel juhtudel võivad palavikuga inimestel tekkida madal vererõhk, pearinglus või muud sümptomid.

Rääkige otsekohe oma arstile, kui selle ravimi võtmise ajal teie kehatemperatuur tõuseb üle 38 °C või tunnete, et palavik hakkab tekkima.

Südame häired

Tafinlar võib põhjustada südameprobleeme või olemasolevate südameprobleemide halvenemist (vt ka „Südameprobleemid“ lõigus 4) patsientidel, kes kasutavad Tafinlari koos trametiniibiga.

Rääkige oma arstile, kui teil on mõni südamehaigus. Arst teeb teile enne Tafinlari ja trametiniibi kombinatsioonravi alustamist ja ravi ajal teste südametegevuse kontrollimiseks. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekib südamepekslemine, -kloppimise või ebakorrapärase südametegevuse tunne või kui teil tekib pearinglus, väsimus, peapööritus, õhupuudus või jalgade turse. Vajadusel võib arst otsustada, et katkestab ravi või lõpetab selle üldse.

Nahamuutused, mis võivad viidata uuele nahavähile

Arst kontrollib teie nahka enne selle ravimi võtmise alustamist ja regulaarselt ravimi võtmise ajal.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui märkate selle ravimi võtmise ajal või pärast ravi lõppu naha muutusi (vt ka lõik 4).

Silmaprobleemid

Selle ravimi võtmise ajal peab arst tegema teile silmauuringu.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal silmade punetus ja ärritus, ähmane nägemine, silmavalu või muud nägemise muutused (vt ka lõik 4).

Tafinlari võtmine koos trametiniibiga võib põhjustada silmaprobleeme, kaasa arvatud pimedaksjäämist. Trametiniibi ei soovitata kasutada juhul, kui teil on kunagi olnud võrkkesta veeni sulgus. Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil tekivad ravi ajal järgmised silmaprobleemide sümptomid: ähmane nägemine, nägemise kaotus või muud nägemise muutused, värvilised täpid silmade ees või halod (ähmase kontuuri nägemine esemete ümber). Vajadusel võib arst otsustada, et katkestab ravi või lõpetab selle üldse.

➔ **Lugege informatsiooni palaviku, nahamuutuste ja silmaprobleemide kohta selle infolehe lõigus 4. Kui teil tekib mõni loetletud nähtudest ja sümptomitest, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.**

Maksaprobleemid

Tafinlari võtmine koos trametiniibiga võib põhjustada maksaprobleeme, mis võivad viia tõsise haiguse väljakujunemiseni, nagu hepatiit ja maksapuudulikkus, mis võivad põhjustada surma. Teie arst jälgib teie seisundit regulaarselt. Maksatalitluse häirumisele võivad viidata järgmised nähud:

- söögiisu puudumine
- iiveldus
- oksendamine
- kõhuvalu
- naha ja silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi)
- uriini tume värvus
- nahasügelus

Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Lihavalu

Tafinlari võtmine koos trametiniibiga võib põhjustada lihaskoe lagunemist (rabdomüolüüs). **Rääkige otsekohe oma arstile**, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

- lihasvalu
- tume uriin neerukahjustuse tagajärjel

Vajadusel võib teie arst otsustada ravi katkestada või täielikult lõpetada.

Mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon)

Tafinlari võtmine kombinatsioonis trametiniibiga võib suurendada sooleseina mulgustumise riski. Kui teil tekib ravi ajal tugev kõhuvalu, **rääkige** sellest otsekohe **oma arstile**.

Rasked nahareaktsioonid

Patsientidel, kes kasutavad Tafinlari koos trametiniibiga, on teatatud rasketest nahareaktsioonidest. Rääkige otsekohe oma arstile, kui märkate nahamuutusi (vt lõik 4 võimalike sümptomite osas).

Peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus

Peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus (sarkoidoos). Sarkoidoosi tavalised sümptomid võivad olla näiteks köha, raskendatud hingamine, lümfisõlmede turse, nägemishäired, palavik, väsimus, liigeste valu ja turse ning valulikud nahakühmud. Rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb midagi nendest sümptomitest.

Immuunsüsteemi häired

Tafinlar koos trametiniibiga võib harvadel juhtudel põhjustada haigust (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos ehk HLH), mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte. Sümptomid on näiteks maksa ja/või põrna suurenemine, nahalööve, lümfisõlmede suurenemine, hingamisprobleemid, kergesti tekkivad verevalumid, neerutalitluse häired ning südameprobleemid. Teatage kohe oma arstile, kui teil esineb korraga mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve.

Tuumori lüüsi sündroom

Kui teil tekivad järgmised sümptomid, teatage sellest viivitamatult oma arstile, sest see võib anda märku eluohtlikust seisundist: iiveldus, õhupuudus, ebaregulaarne südamerütm, lihaskrambid, krampihood, uriini hägustumine, uriinierituse vähenemine ja väsimus. Sümptomid võivad olla põhjustatud surevate vähirakkude lagunemisproduktidest (tuumori lüüsi sündroom) vähiravi ajal, mis kahjustavad ainevahetust. See omakorda võib põhjustada muutusi neerufunktsioonis (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Tafinlari ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel. Tafinlari toime alla 18-aastastel inimestel on teadmata.

Muud ravimid ja Tafinlar

Enne ravi alustamist teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite kohta.

Mõned ravimid võivad mõjutada Tafinlari toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Ka Tafinlar võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Nendeks on:

- **rasestumisvastased preparaadid** (*kontratseptiivid*), mis sisaldavad hormoone, näiteks tabletid, süstid või plaastrid
- varfariin ja atsenokumarool – **vere vedeldamiseks** kasutatavad ravimid
- digoksiin, mida kasutatakse **südamehaiguste** raviks
- **seennakkuste** ravimid, näiteks ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool ja posakonasool
- mõned kaltsiumikanali blokaatorid, mida kasutatakse **kõrgvererõhu** raviks, näiteks diltiaseem, felodipiin, nikardipiin, nifedipiin või verapamiil
- **vähiravimid**, näiteks kabasitakseel
- mõned ravimid, mis langetavad **rasvade (lipiidide)** sisaldust veres, näiteks gemfibrosiil
- mõned ravimid, mida kasutatakse teatud **psühhiaatriliste haiguste** raviks, näiteks haloperidool
- mõned **antibiootikumid**, näiteks klaritromütsiin, doksütsükliin ja telitromütsiin
- mõned **tuberkuloosiravimid**, näiteks rifampitsiin
- mõned **kolesteroolitaset** langetavad ravimid, näiteks atorvastatiin ja simvastatiin
- mõned **immunosupressandid**, näiteks tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus
- mõned **põletikuvastased** ravimid, näiteks deksametasoon ja metüülprednisoloon
- mõned **HIV** vastased ravimid, näiteks ritonaviir, amprenaviir, indinaviir, darunaviir, delavirdiin, efavirens, fosamprenaviir, lopinaviir, nelfinaviir, tipranaviir, sakvinaviir ja atasanaviir
- mõned **valuvaigistid**, näiteks fentanüül ja metadoon
- krambiravimid (**epilepsiaravimid**), näiteks fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, valproehape või karbamasepiin
- **antidepressandid**, näiteks nefasodoon ja taimne ravim naistepuna (*Hypericum perforatum*)

➔ **Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde**, kui te kasutate mõnda nimetatud ravimitest (või kui te ei ole kindel). Arst võib otsustada, et kohandab ravimi annust.

Pange kirja kasutatavad ravimid, et saaksid seda nimekirja näidata oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Tafinlari ei soovitata kasutada raseduse ajal.

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Tafinlari ei soovitata kasutada raseduse ajal, sest ravim võib kahjustada veel sündimata last.
- Kui olete rasestuda võiv naine, peate kasutama usaldusväärset rasestumisvastast meetodit Tafinlari võtmise ajal ja vähemalt 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu ja kui te võtate Tafinlari koos trametiniibiga, siis vähemalt 16 nädala jooksul pärast trametiniibi viimase annuse võtmist.
- Hormoone sisaldavad rasestumisvastased preparaadid (tabletid, süstid või plaastrid) ei pruugi Tafinlari võtmise ajal ja kombinatsioonravi ajal (Tafinlar koos trametiniibiga) olla piisavalt tõhusad. Te peate kasutama mõnda muud tõhusat rasestumisvastast meetodit, et vältida rasestumist selle ravimi võtmise ajal. Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui te rasestute selle ravimi võtmise ajal, teavitage sellest otsekohe oma arsti.

Tafinlari ei soovitata kasutada imetamise ajal.

Ei ole teada, kas selle ravimi koostisosad erituvad rinnapiima.

Kui te imetate või kavatsete imetada, teavitage sellest oma arsti. Te teete koos oma arstiga otsuse, kas võtta seda ravimit või toita last rinnaga.

Viljakus – nii mehed kui naised

Loomkatsed on näidanud, et toimeaine dabrafeniib võib pöördumatult vähendada mehe viljakust.

Lisaks võib Tafinlari võtvatel meestel väheneda spermatooside arv ning pärast selle ravimi võtmise lõpetamist ei pruugi spermatooside arv normaliseeruda.

Enne Tafinlariga ravi alustamist küsige oma arstilt nõu võimaluste kohta, kuidas suurendada laste saamise võimalust tulevikus.

Tafinlari võtmine koos trametiniibiga: trametiniib võib kahjustada nii meest kui ka naiste viljakust.

Kui teil on veel küsimusi selle ravimi toime kohta spermatooside arvule, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tafinlar võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest, kui teil on probleeme nägemisega või kui te tunnete väsimust või nõrkust või kui teie energiatase on madal.

Nende kõrvaltoimete kirjeldused leiate lõikudest 2 ja 4.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Isegi teie haigus, haigusnähud ja raviolukord võivad mõjutada autojuhtimise või masinatega töötamise võimet.

3. Kuidas Tafinlari võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui palju ravimit võtta

Võetuna kas ainsa ravimina või kombinatsioonis trametiniibiga on Tafinlari tavaline annus kaks 75 mg kapslit kaks korda ööpäevas (mis vastab ööpäevasele annusele 300 mg). Kombinatsioonis Tafinlariga on trametiniibi soovitatav annus 2 mg üks kord ööpäevas.

Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et peate võtma väiksemat annust.

Kui soovitatav on annuse vähendamine, on Tafinlar saadaval ka 50 mg kapslitena.

Ärge võtke Tafinlari rohkem, kui teie arst on soovitanud, sest selle tagajärjel võib suurened

kõrvaltoimete tekkeoht.

Kuidas ravimit võtta

Neelake kapslid tervelt koos veega üksteise järel.

Kapsleid ei tohi närida ega purustada, sest nii kaob nende toime.

Võtke Tafilari kaks korda ööpäevas tühja kõhuga. See tähendab, et

- pärast Tafilari võtmist peate olema **vähemalt tund aega** söömata.
- pärast söömist peate ootama **vähemalt 2 tundi**, enne kui võtate Tafilari.

Võtke Tafilari hommikul ja õhtul umbes 12-tunnise vahega. Võtke Tafilari hommikune ja õhtune annus iga päev ühel ja samal kellaajal. See aitab meeles pidada kapslite võtmist.

Ärge võtke Tafilari hommikust ja õhtust annust korraga.

Kui te võtate Tafilari rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Tafilari kapsleid, **küsige nõu oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt**. Võimalusel näidake neile Tafilari pakendit koos käesoleva infolehega.

Kui te unustate Tafilari võtta

Kui annuse võtmine on hilineanud vähem kui 6 tundi, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb.

Kui annuse võtmine on hilineanud üle 6 tunni, jätke see annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake kapslite võtmist tavapärastel aegadel.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Tafilari võtmise

Võtke Tafilari senikaua, kui arst soovitab. Ärge lõpetage ravimi võtmist enne, kui arst, apteeker või meditsiiniõde seda soovitab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

Kuidas võtta Tafilari koos trametiniibiga

- Võtke Tafilari koos trametiniibiga täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Ärge muutke annust ega lõpetage ravi Tafilari või trametiniibiga, kui teie arst, apteeker või meditsiiniõde ei ole seda soovitanud.
- Võtke **Tafilari kaks korda ööpäevas** ja **trametiniibi üks kord ööpäevas**. Püüdke sisse seada harjumus, et võtate mõlemat ravimit iga päev samal ajal. Tafilari tuleb võtta ligikaudu 12-tunnise vahega. Kui Tafilari võetakse kombinatsioonis trametiniibiga, tuleb trametiniibi võtta **kas** koos Tafilari hommikuse **või** õhtuse annusega.
- Võtke Tafilari ja trametiniibi tühja kõhuga, vähemalt üks tund enne või kaks tundi pärast sööki. Võtke ravimid sisse tervelt koos klaasitäie veega.
- Kui te unustate Tafilari või trametiniibi annuse võtmata, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb. Jätke unustatud annused võtmata ja võtke lihtsalt järgmine annus tavalisel ajal:
 - kui kaks korda ööpäevas võetava Tafilari järgmise plaanilise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 6 tundi.
 - kui üks kord ööpäevas võetava trametiniibi järgmise plaanilise annuse võtmiseni on jäänud vähem kui 12 tundi.
- Kui te võtate liiga palju Tafilari või trametiniibi, kontakteeruge otsekohe oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Võimalusel võtke kaasa Tafilari ja trametiniibi tabletid. Võimalus näidake ka Tafilari ja trametiniibi pakendit koos pakendi infolehega.
- Kui teil tekivad kõrvaltoimed, võib arst otsustada, et peate võtma Tafilari või trametiniibi väiksemaid annuseid. Võtke Tafilari ja trametiniibi täpselt sellistes annustes, nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on soovitanud.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalikud tõsised kõrvaltoimed

Verejooksud

Tafinlar, eriti võttes koos trametiniibiga, võib põhjustada tõsiseid verejookse, eriti ajuverejooksu. Helistage otsekohe oma arstile või meditsiiniõele, et saada arstiabi kui teil tekivad ebatavalised verejooksunähud, muuhulgas:

- peavalu, pearinglus või nõrkus
- vere või verehüüvete köhimine
- veriokse või „kohvipaksu“ meenutav okse
- punane või must tõrvataoline väljaheide

Palavik

Rohkem kui ühel inimesel kümnest võib Tafinlari võtmine põhjustada palavikku. **Kui teil tekib selle ravimi võtmise ajal palavik (38 °C või kõrgem) või tunnete, et palavik hakkab tekkima, teavitage sellest otsekohe oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.** Nad teevad vajalikud uuringud, et teada saada, kas palavikul on muid põhjuseid ning ravivad probleemi.

Mõningatel juhtudel võib palavikuga kaasneda madal vererõhk ja pearinglus. Kui palavik on tõsine, võib arst soovitada, et lõpetaksite Tafinlari, või Tafinlari ja trametiniibi võtmise ajaks, mil palavikku ravitakse teiste ravimitega. Kui palavik on kontrolli all, võib arst soovitada, et alustaksite uuesti Tafinlari võtmist.

Südameprobleemid

Tafinlar, eriti võttes koos trametiniibiga, võib mõjutada südame pumpamisvõimet. See tekib suurema tõenäosusega olemasoleva südamehaigusega inimestel. Tafinlari ja trametiniibi kombinatsioonravi ajal kontrollitakse teid võimalike südameprobleemide suhtes. Südameprobleemide nähud ja sümptomid on järgmised:

- südameklõppimise, -pekslemise või ebakorrapärase südametegevuse tunne
- pearinglus
- väsimus
- peapööritus
- õhupuudus
- jalgade turse

Kui teil tekib mõni nendest sümptomitest, kas esmakordselt või süveneb, **teavitage oma arsti** niipea kui võimalik.

Nahamuutused

Patsientidel, kes kasutavad Tafinlari koos trametiniibiga, on teatatud rasketest nahareaktsioonidest (esinemissagedus teadmata). Kui te märkate midagi järgnevalt loetletust:

- ümmargused või sihtmärgitaolised punakad laigud kehatüvel, mille keskel on villid. Naha koorumine. Haavandid suus, kurgus, ninas, genitaalidel ja silmades. Nendele rasketele nahalöövetele võivad eelneda palavik ja gripilaadsed sümptomid (Stevensi-Johnsoni sündroom);
- laialtlevinud lööve, palavik ja suurenenud lümfisõlmed (DRESS-sündroom ehk ravimi ülitundlikkussündroom).

➔ **Lõpetage otsekohe ravimi tarvitamine ja minge arsti juurde.**

Tafinlari võtvatel patsientidel võib sageli (kuni ühel inimest kümnest) tekkida erinevat tüüpi nahavähk, mida nimetatakse *naha lamerakk-kartsinoomiks*. Teistel võib tekkida nahavähk, mida nimetatakse *basaalrakuliseks kartsinoomiks*. Need nahamuutused on tavaliselt paiksed ja need saab eemaldada kirurgiliselt teel ning ravi Tafinlariga saab jätkata ilma katkestamata.

Mõned Tafinlari võtvad inimesed võivad märgata ka uute melanoomide teket. Need melanoomid

eemaldatakse tavaliselt operatsiooni teel ja ravi Tafiinlariga saab jätkata ilma katkestamata. Arst kontrollib teie nahka enne Tafiinlari võtmise alustamist, seejärel kord kuus selle ravimi võtmise ajal ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Selle eesmärk on avastada uusi nahavähke.

Arst uurib regulaarselt ka teie pea- ja kaelapiirkonda, suuõõnt ja lümfisõlmesid ning teeb rindkere- ja kõhupiirkonna kompuutertomograafia (KT) uuringu. Samuti võidakse teile teha vereanalüüsid. Nende uuringute eesmärk on kontrollida teid mõne muu vähi, sh lamerakk-kartsinoomi tekke suhtes. Enne ravi ja ravi lõppedes on soovitatav teha ka vaagnauuringud (naistele) ja pärakupiirkonna uuring.

Kontrollige oma nahka regulaarselt Tafiinlari võtmise ajal
Kui te märkate midagi järgnevalt loetletust:

- uus tüügas
 - nahahaavand või punetav muhk, mis veritseb või ei parane
 - sünnimärgi suuruse või värvuse muutus
- ➔ **Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde niipea kui võimalik sellest, kui teil tekib mõni nimetatud sümptomitest – kas esmakordselt või kui need süvenevad.**

Tafiinlari ja trametiniibi kombinatsioonravi ajal võivad tekkida **nahareaktsioonid (lööve)**. Kui teil tekib Tafiinlari ja trametiniibi kombinatsioonravi ajal nahalööve, **teavitage sellest oma arsti**.

Silmaprobleemid

Tafiinlari ainsa ravimina võtvatel patsientidel võib aeg-ajalt (kuni ühel inimesel sajast) tekkida silmapõletik, mida nimetatakse uveiidiks (soonkestapõletik) ning kui haigus jääb ravita, võib see kahjustada teie nägemist. Tafiinlari kombinatsioonis trametiniibiga võtvatel patsientidel võib see juhtuda sageli (kuni ühel inimesel kümnest).

Uveiid võib tekkida kiiresti ja selle sümptomid on järgmised:

- silmade punetus ja ärritus
 - ähmane nägemine
 - silmavalu
 - suurenenud valgustundlikkus
 - hõljuvad täpid silmade ees
- ➔ Kui teil tekivad nimetatud sümptomid, **võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.**

Tafiinlari ja trametiniibi kombinatsioonravi võib põhjustada silmaprobleeme. Trametiniibi ei soovitata kasutada juhul, kui teil on kunagi olnud võrkkesta veeni sulgus. Arst võib suunata teid silmauuringule enne Tafiinlari ja trametiniibi kombinatsioonravi alustamist ja ravi ajal. Arst võib paluda teil trametiniibi võtmine lõpetada või suunata teid spetsialisti konsultatsioonile, kui teil tekivad järgmised nägemise muutused:

- nägemise kaotus
 - silmade punetus ja ärritus
 - värvilised täpid silmade ees
 - halo (ähmase kontuuri nägemine esemete ümber)
 - ähmane nägemine
- ➔ **Kui teil tekivad nimetatud sümptomid, võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.**

Väga tähtis on oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde otsekohe teavitada sellest, kui teil tekivad nimetatud sümptomid, eriti kui teie silm on valus ja punetav ning see ei taandu kiiresti. Teid võidakse suunata silmaarsti konsultatsioonile, kus tehakse täielik silmauuring.

Immuunsüsteemi häired

Kui teil esineb mitu sümptomit, näiteks palavik, lümfisõlmede turse, verevalumid või nahalööve, teatage sellest kohe oma arstile. Need võivad olla märgid seisundist, mille korral immuunsüsteem toodab liiga palju infektsioonivastaseid rakke histiotsüüte ja lümfotsüüte, mis võib põhjustada

mitmesuguseid sümptomeid (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos), vt lõik 2 (sagedus harv).

Tuumori lüüsi sündroom

Teatage kohe oma arstile kui teil tekivad järgmised sümptomid: iiveldus, õhupuudus, ebaregulaarne südamerütm, lihaskrambid, krambihood, uriini hägustumine, uriinierituse vähenemine ja väsimus. Need võivad olla vähirakkude kiirest lagunemisest tingitud seisundi tunnused, mis mõnel inimesel võib lõppeda surmaga (tuumori lüüsi sündroom või TLS), vt lõik 2 (sagedus teadmata).

Võimalikud kõrvaltoimed ainult Tafinlari võtvatel patsientidel

Kõrvaltoimed, mis võivad esineda võttes Tafinlari ainsa ravimina:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest

- Papilloom (nahakasvaja tüüp, mis on tavaliselt kahjutu)
- Söögiisu vähenemine
- Peavalu
- Köha
- Iiveldus, oksendamine
- Kõhulahtisus
- Naha väliskihtide paksenemine
- Ebatavaline juuste väljalangemine või hõrenemine
- Lööve
- Peopesade, sõrmede ja jalataldade punetus ja turse (vt „Nahamuutused“ eespool lõigus 4)
- Liigesvalu, lihasvalu või käte või jalgade valu
- Palavik (vt „Palavik“ eespool lõigus 4)
- Energiapuudus
- Külmavärinad
- Nõrkustunne

Sageli esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni ühel inimesel kümnest

- Nahamuutused, sealhulgas naha lamerakk-kartsinoom (teatud tüüpi nahavähk), tüükataolised vohandid, nahanäsad, kontrollimatud nahavohandid või -kolded (basaalrakk-kartsinoom), naha kuivus, sügelus või punetus, paksenenud, ketendavad või koorikuga kaetud nahalaigud (aktiinkeratoos), nahakahjustused, naha punetus, naha päikesetundlikkuse suurenemine
- Kõhukinnisus
- Gripitaoline haigus
- Närviprobleemid, mis võivad põhjustada valu, tundlikkuse kadu või kirvendust kätes ja jalgades ja/või lihasenõrkust (perifeerne neuropaatia)

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides

- Madal fosfaadisisaldus veres (hüpfosfateemia)
- Veresuhkru taseme tõus (hüperglükeemia)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed võivad tekkida kuni ühel inimesel sajast

- Uus melanoom
- Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- Silmapõletik (uveiit, vt „Silmaprobleemid“ eespool lõigus 4)
- Kõhunäärmpõletik (põhjustab tugevat kõhuvalu)
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit)
- Neeruprobleemid, neerupuudulikkus
- Neerupõletik
- Kõrgemad, valulikumad, punased kuni tumepunased punakaslillad nahalaigud või haavandid, mis esinevad peamiselt kätel, jalgadel, näol ja kaelal, palavikuga (ägeda febrilise neutrofiilse dermatoosi tunnused)

Võimalikud kõrvaltoimed, mis võivad esineda võttes Tafilari koos trametiniibiga

Kui te võtate Tafilari koos trametiniibiga, võivad teil tekkida mis tahes ülal loetletud kõrvaltoimetest, kuigi nende esinemissagedus võib muutuda (suureneda või väheneda).

Samuti võivad teil tekkida all loetletud **täiendavad kõrvaltoimed trametiniibi võtmisel** koos Tafilariga.

Rääkige sellest otsekohe oma arstile, kui teil tekivad mis tahes loetletud sümptomitest, kas esmakordselt või nende süvenemisel.

Lugege ka trametiniibi pakendi infolehte täpsustava teabe saamiseks trametiniibi kõrvaltoimete kohta, mis võivad teil tekkida.

Kõrvaltoimed, mis võivad teil tekkida Tafilari võtmisel koos trametiniibiga, on järgmised:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st)

- Nina- ja kurgupõletik
- Söögiisu vähenemine
- Peavalu
- Pearinglus
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Verejooks erinevates kehapiirkondades, mis võib olla kerge või tõsine (*hemorraagia*)
- Köha
- Kõhuvalu
- Kõhukinnisus
- Kõhulahtisus
- Iiveldus, oksendamine
- Lööve, nahakuivus, sügelus, naha punetus
- Liigesvalu, lihasvalu või valu jala- või käelabades
- Lihasspasmid
- Energiapuudus, nõrkustunne
- Kül mavärinad
- Jala- või käelabade turse (perifeersed tursed)
- Palavik
- Gripitaoline haigus

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad verenäitajates

- Vere valgeliblede arvu vähenemine
- Maksanäitajate kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- Kuseteede põletik
- Nahanähud, sealhulgas nahapõletik (tselluliit), karvafollikulite põletik, küünekahjustused, näiteks küünelooži muutused, küünevalu, küünevalli põletik ja turse, nahalööve koos mädavillidega, naha lamerakk-kartsinoom (teatud tüüpi nahavähk), papilloom (nahakasvaja tüüp, mis on tavaliselt kahjutu), soolatüükalaadsed moodustised, naha päikesetundlikkuse suurenemine (vt ka „Nahamuutused“ eespool lõigus 4)
- Dehüdratsioon (vee- või vedelikupuudus organismis)
- Ähmane nägemine, probleemid nägemisteravusega, silmapõletik (uveiit)
- Südame töö nõrgenemine
- Madal vererõhk (hüpotensioon)
- Paikne kudede turse
- Õhupuudus
- Suukuivus

- Suuvalu või suuhaavandid, limaskestapõletik
- Aknelaadsed probleemid
- Naha pindmise kihi paksenemine (hüperkeratoos), paksenenud, ketendavad või koorikuga kaetud nahalaigud (aktiinkeratoos), naha lõhenemine või pragunemine
- Ülemäärane higistamine, öine higistamine
- Ebaharilik juuste väljalangemine või hõrenemine
- Käte ja jalgade punetus, valu
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit)
- Limaskestapõletik
- Näoturse
- Närviprobleemid, mis võivad põhjustada valu, tundlikkuse kadu või kirvendust kätes ja jalgades ja/või lihassenõrkust (perifeerne neuropaatia)
- Ebaregulaarne südamerütm (atrioventrikulaarne blokaad)

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on tuvastatavad verenäitajates

- Vere valgeliblede arvu vähenemine
- Vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia), vereliistakute (vererakud, mis aitavad verel hüübida) ja üht tüüpi vere valgeliblede arvu vähenemine (leukopeenia)
- Vere naatriumisalduse vähenemine (hüponatreemia) või vere fosfaadisalduse vähenemine (hüpofosfateemia)
- Veresuhkrusalduse suurenemine
- Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine, s.o ensüüm, mida leidub peamiselt südames, ajus ja skeetilihastes
- Mõnede maksas toodetud ühendite (ensüümid) sisalduse suurenemine

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- Uue nahavähi (melanoomi) ilmumine
- Nahanärsad
- Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)
- Silmamuutused, sealhulgas vedeliku kogunemisest tingitud turse silmas (korioretinopaatia), valgustundliku kihi eemaldumine silma tagaosas (võrkkest) selle alumistest kihtidest (võrkkesta irdumine) ning turse silmaümbruses
- Normist väiksem südamelöögisagedus ja/või südamelöögisageduse vähenemine
- Kopsupõletik (pneumoniit)
- Kõhunäärme põletik
- Soolepõletik (koliit)
- Neerupuudulikkus
- Neerupõletik
- Peamiselt nahka, kopse, silmi ja lümfisõlmi haarav põletikuline haigus (sarkoidoos)
- Kõrgemad, valulikud, punased kuni tumepunased punakaslillad nahalaigud või haavandid, mis esinevad peamiselt kätel, jalgadel, näol ja kaelal, palavikuga (ägeda febrilise neutrofiilse dermatoosi tunnused)

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st):

- Mao või soolestiku mulgustumine (perforatsioon)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Südamelihasepõletik (müokardiit), mis võib põhjustada õhupuudust, palavikku, südamepekslemist ja valu rinnus
- Põletikuline, ketendav nahk (eksfoliativne dermatiit)
- Paiksed nahareaktsioonid tätoveeringutes

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise

teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tafilari säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tafinlar sisaldab

- Toimeaine on dabrafeniib. Üks kõvakapsel sisaldab dabrafeniibmesilaati koguses, mis vastab 50 mg või 75 mg dabrafeniibile.
- Teised koostisosad on: mikrokristalne tselluloos, magneesiumstearaat, koloidne ränidioksiid, punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171) ja hüpromelloos (E464). Lisaks on kapslitele trükitud musta tindiga, mis sisaldab musta raudoksiidi (E172), šellakit ja propüleenglükooli.

Kuidas Tafinlar välja näeb ja pakendi sisu

Tafinlar 50 mg kõvakapslid on läbipaistmatud tumepunased kapslid märgistusega „GS TEW“ ja „50 mg“.

Tafinlar 75 mg kõvakapslid on läbipaistmatud tumeroosad kapslid märgistusega „GS LHF“ ja „75 mg“.

Pudelid on läbipaistmatud ja valget värvi plastist ja varustatud keeratava plastkorgiga.

Pudelites on ka kuivatusaine silikageel väikeses silindrikujulises ümbrises. Kuivatusaine peab jätma pudelisse ja seda ei tohi süüa.

Tafinlar 50 mg ja 75 mg kõvakapslid on saadaval 28 või 120 kapsliga pakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Sloveenia

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.