

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tafinlar 50 mg kemény kapszula

Tafinlar 75 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tafinlar 50 mg kemény kapszula

50 mg dabrafenibet tartalmaz (dabrafenib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Tafinlar 75 mg kemény kapszula

75 mg dabrafenibet tartalmaz (dabrafenib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Tafinlar 50 mg kemény kapszula

Nem átlátszó, sötétvörös, kb. 18 mm hosszú kapszulák, a kapszulahéjon nyomtatott „GS TEW” és „50 mg” jelzéssel.

Tafinlar 75 mg kemény kapszula

Nem átlátszó, sötét rózsaszín, kb. 19 mm hosszú kapszulák, a kapszulahéjon nyomtatott „GS LHF” és „75 mg” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Melanoma

A dabrafenib önmagában vagy trametinibbel kombinációban szedve irreszekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutációpozitív melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

A melanoma adjuváns kezelése

A trametinibbel kombinált dabrafenib felnőtt betegeknél javallott, teljes reszekciót követően a BRAF V600 mutációpozitív, III. stádiumú melanoma adjuváns kezelésére.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma (NSCLC)

A dabrafenib trametinibbel kombinálva a BRAF V600 mutációpozitív, előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A dabrafenib-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

A dabrafenib szedése előtt a betegeknél egy validált teszttel igazolni kell a daganatban a BRAF V600 mutációt.

A dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták vad típusú BRAF melanomában vagy vad típusú BRAF nem kissejtes tüdőcarcinomában. Ezért a dabrafenib nem alkalmazható vad típusú BRAF melanomás vagy vad típusú BRAF nem kissejtes tüdőcarcinomás betegek kezelésére (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Adagolás

A dabrafenib ajánlott dózisa önmagában vagy trametinibbel kombinációban szedve 150 mg (két 75 mg-os kapszula) naponta kétszer (ez 300 mg teljes napi dózisnak felel meg). A trametinib ajánlott dózisa dabrafenibbel kombinációban naponta egyszer 2 mg.

A kezelés időtartama

A kezelést addig kell folytatni, amíg a beteg számára már nem jelent előnyt, vagy az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig (lásd 2. táblázat). A melanoma adjuváns terápiája során a betegeket 12 hónapon át kell kezelni, kivéve, ha a betegség kiújul vagy elfogadhatatlan toxicitás alakul ki.

Kihagyott dózisok

Amennyiben egy dózis dabrafenib kimarad, már nem vehető be, ha kevesebb, mint 6 óra van hátra a következő tervezett dózis bevételéig.

Ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik, és kimarad egy trametinib dózis bevétele, csak akkor szabad ezt a trametinib dózist bevenni, ha a következő tervezett dózis bevételéig még több, mint 12 óra van hátra.

Dózismódosítás

A dózismódosítások hatékony elvégzésére a dabrafenib kapszula két, 50 mg-os és 75 mg-os hatáserősségben áll rendelkezésre.

A mellékhatások menedzselése érdekében szükségessé válhat a terápia felfüggesztése, a dózis csökkentése vagy a kezelés abbahagyása (lásd 1. és 2. táblázat).

A mellékhatásként megjelenő bőreredetű laphámsejtes carcinoma (cuSCC, cutaneous squamous cell carcinoma) vagy új primer melanoma kialakulása esetén nem ajánlott a dózis módosítása vagy a kezelés felfüggesztése (lásd 4.4 pont).

Uveitis esetén nincs szükség dózismódosításra mindaddig, amíg a szemfertőzés helyi kezeléssel kontrollálható. Ha az uveitis a helyi kezelésre nem reagál, a dabrafenib kezelést fel kell függeszteni a szemfertőzés megszűntéig, majd egy dózisszinttel alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni azt (lásd 4.4 pont).

Az ajánlott dóziscsökkentéseket az 1. táblázat, míg a dózismódosításokra vonatkozó ajánlásokat a 2. táblázat ismerteti.

1. táblázat Ajánlott dóziscsökkentések

Dózisszint	Dabrafenib-dózis, önmagában vagy trametinibbel kombinációban szedve	Trametinib-dózis* csak dabrafenibbel kombinációban
Kezdődózis	150 mg naponta kétszer	2 mg naponta egyszer
1. dóziscsökkentés	100 mg naponta kétszer	1,5 mg naponta egyszer
2. dóziscsökkentés	75 mg naponta kétszer	1 mg naponta egyszer
3. dóziscsökkentés	50 mg naponta kétszer	1 mg naponta egyszer
A dabrafenib naponta 2-szer 50 mg alá történő dóziscsökkentése nem ajánlott sem önmagában, sem trametinibbel kombinációban történt alkalmazáskor. Nem ajánlott a trametinib dózisének napi egyszer 1 mg alá csökkentése sem dabrafenibbel kombinációban történő alkalmazás esetén. * A trametinib önmagában történő alkalmazásával végzett kezelés adagolási útmutatásaira vonatkozóan kérjük, tanulmányozza a trametinib Alkalmazási előírását, Adagolás és alkalmazás.		

2. táblázat Útmutató az adagolás módosításához, bármely nemkívánatos mellékhatás súlyossági fokozata alapján (a láz kivételével)

Nemkívánatos esemény súlyossági fokozata (CTCAE)*	A dabrafenib-dózis ajánlott módosítása önmagában vagy trametinibbel kombinációban szedve
1-es vagy 2-es fokozatú (tolerálható)	A kezelés folytatása és a beteg állapotának klinikai szükségletek alapján történő rendszeres ellenőrzése
2-es fokozatú (tolerálhatatlan) vagy 3-as fokozatú	A kezelés felfüggesztése a 0 - 1-es fokozatú toxicitás eléréséig, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése
4-es fokozatú	A kezelés végleges abbahagyása vagy felfüggesztése a 0 - 1-es fokozat eléréséig, majd a kezelés folytatásakor a dózis egy adagolási lépcsővel történő csökkentése
*A klinikai nemkívánatos események intenzitása, a Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE) v4.0 szerint osztályozva.	

Amennyiben a mellékhatások eredményesen kezelhetők, a dózis újbóli növelése mérlegelhető ugyanazon adagolási lépcsők követésével, mint amelyek alapján a dóziscsökkentés történt. A dabrafenib dózis nem lehet magasabb, mint naponta kétszer 150 mg.

Láz

Ha a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot, meg kell szakítani a kezelést (a dabrafenibet, ha monoterápiában alkalmazzák, valamint a dabrafenib és a trametinib kombinációs alkalmazása esetén mindkét kezelést). Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcillapítókat, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcillapítók elégtelennek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni, nem állnak-e fenn fertőzés jelei és tünetei, szükség esetén pedig a helyi gyakorlatnak megfelelő kezelést kell nyújtani (lásd 4.4 pont). Ha a beteg tünetmentes legalább 24 óráig, a dabrafenib (illetve kombinációs alkalmazás esetén a dabrafenib és a trametinib) alkalmazását újra kell kezdeni (1) ugyanazon az adagolási szinten, vagy (2) ha a láz nem először fordul elő és/vagy egyéb súlyos tünetek, például kiszáradás, hypotonia vagy veseelégtelenség kísérték, akkor eggyel kisebb adagolási szinten.

Amennyiben kezeléssel kapcsolatos toxicitások fordulnak elő a dabrafenib trametinibbel történő kombinációjának alkalmazása esetén, egyidejűleg kell csökkenteni mindkét hatóanyag dózisének, illetve alkalmazásukat átmenetileg vagy véglegesen felfüggeszteni. Azok a kivételek ahol csak a két

hatóanyag egyikének dózismódosítása szükséges, alább, az uveitissel, RAS mutációpozitív, nem bőreredetű malignitásokkal (elsődlegesen a dabrafenibbel kapcsolatos), balkamrai ejekciós frakció (LVEF) csökkenéssel, retinalis véna occlusióval (RVO), retinalis pigment epithelium szakadással (RPED), interstitialis tüdőbetegséggel (ILD) és pneumonitissel (elsődlegesen a trametinibbel kapcsolatos) összefüggésben kerülnek részletezésre.

Dózismódosítási kivételek (ahol a két hatóanyag közül csak az egyik dózist kell csökkenteni) válogatott mellékhatások esetén

Uveitis

Uveitis esetén nincs szükség dózismódosításra mindaddig, amíg a szemgyulladás hatásos helyi kezelésekkel kontrollálható. Ha az uveitis nem reagál a helyi szemészeti kezelésekre, a dabrafenib alkalmazását a szemgyulladás rendeződéséig fel kell függeszteni, majd egy dózisszinttel alacsonyabban kell újraindítani. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisának módosítása nem szükséges (lásd 4.4 pont).

RAS-mutációpozitív nem bőreredetű malignitások

A dabrafenib-kezelés folytatása előtt RAS mutációt hordozó nem bőreredetű malignitás esetén mérlegelni kell a terápiás előnyöket és kockázatokat. A dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózismódosítása nem szükséges.

Csökkent balkamrai ejekciós frakció (LVEF)/Bal kamrai dysfunctio

Ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik és tünetmentes, >10%-os abszolút LVEF-csökkenés áll fenn a kiindulási értékhez képest, valamint az ejekciós frakció alacsonyabb, mint a hivatalos normáltartomány alsó határértéke, kérjük, a trametinib dózisának módosításáért tanulmányozza a trametinib Alkalmazási előírását (lásd 4.2 pont). Nem szükséges a trametinibbel kombinált dabrafenib dózismódosítása.

Retinális vénás elzáródás (RVO) és retinális pigment-epithelium leválás (RPED)

Amennyiben a betegek látási zavarokról, pl. csökkent centrális látásról, homályos látásról vagy látásvesztésről számolnak be a kezelés bármely időpontjában mialatt trametinib és dabrafenib kombinált kezelést kapnak, kérjük tanulmányozza a trametinib Alkalmazási előírását a trametinib dózisának módosítására vonatkozóan (lásd 4.2 pont). Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása. RVO vagy RPED igazolt eseteiben.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD) / pneumonitis

A trametinibbel kombinációban dabrafenibbel kezelt betegeknél gyanított ILD vagy pneumonitis esetén, beleértve azokat a betegeket is, akik új vagy progrediáló tüdőtünetekkel és leletekkel jelentkeznek, köztük köhögéssel, dyspnoeával, hypoxiával, pleurális folyadékgyülemmel vagy beszűrődésekkel, és akiknél folyamatban van a klinikai kivizsgálás, kérjük tanulmányozza a trametinib Alkalmazási előírását a trametinib dózisának módosítására vonatkozóan (lásd 4.2 pont). Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózismódosítása ILD-ben vagy pneumonitisben.

Különleges betegcsoportok

Veseelégtelenség

Enyhe, illetve közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedőkre vonatkozóan, és nem állapítható meg a dózismódosítás esetleges szükségessége (lásd 5.2 pont). A dabrafenibet - akár önmagában, akár trametinibbel kombinációban - óvatosan kell alkalmazni súlyos fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél.

Májelégtelenség

Enyhe fokú májelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok közepes, illetve súlyos fokú májelégtelenség esetén, és nem állapítható meg a dózismódosítás esetleges szükségessége (lásd 5.2 pont). A dabrafenib és metabolitjai kiürülésének elsődleges útja a májban történő metabolizmus és az epével való kiválasztódás, és a közepes, illetve súlyos fokú májelégtelenségben szenvedő betegeknél megnőhet a hatóanyag-expozíció

mértéke. A dabrafenibet – akár önmagában, akár trametinibbel kombinációban – közepes, illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Nem kaukázusi rasszhoz tartozó betegek

Korlátozott mennyiségű, a dabrafenib hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó adatot gyűjtöttek a nem kaukázusi rasszhoz tartozó betegeknél. A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a dabrafenib farmakokinetikai tulajdonságai között nincsenek jelentős különbségek az ázsiai és a fehér bőrű betegeknél. Az ázsiai betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Idősek

A 65 évesnél idősebb betegeknél nincs szükség a kezdő dózis módosítására.

Gyermekek és serdülők

A dabrafenib kapszula biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében (18 éves kor alatt) nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló klinikai adatok. Fiatal állatokkal végzett vizsgálatokban a dabrafenib olyan mellékhatásait mutatták ki, amelyeket nem figyeltek meg felnőtt állatokban (lásd 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

A Tafinlar szájon át alkalmazandó. A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni. A kapszulákat nem szabad szétrágni vagy kinyitni, valamint a dabrafenib kémiai instabilitása miatt nem szabad ételekhez vagy folyadékokhoz keverni.

Ajánlott, hogy a dabrafenib dózisát a betegek naponta azonos időben vegyék be, körülbelül 12 órás intervallumot hagyva a dózisok bevétele között. Amikor a dabrafenibet és a trametinibet kombinációban szedik, a naponta egyszer szedett trametinibet minden nap a dabrafenib reggeli vagy esti dózisával egy időben kell bevenni.

A dabrafenibet legalább egy órával étkezés előtt vagy legalább 2 órával étkezés után kell bevenni.

Ha a beteg hány a dabrafenib bevétele után, a dózist nem szabad megismételni, hanem a soron következő dózist kell bevenni az esedékes időpontban.

Dabrafenibbel kombinációban történő alkalmazás esetén kérjük, tanulmányozza át a trametinib Alkalmazási előírását az alkalmazás módjával kapcsolatos információkért.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amennyiben a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik, a kezelés megkezdése előtt át kell tanulmányozni a trametinib Alkalmazási előírását. A trametinib-kezeléssel kapcsolatos további különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések vonatkozásában kérjük, tanulmányozza át a trametinib Alkalmazási előírását.

BRAF V600 teszt

A dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták vad típusú BRAF melanomás vagy vad típusú BRAF nem kissejtes tüdőcarcinomás betegeknél, így a dabrafenib nem alkalmazható vad típusú BRAF melanomában vagy vad típusú BRAF nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegek kezelésére (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Dabrafenib trametinibbel való kombinációja BRAF-gátló kezelés során progrediáló állapotú melanómában szenvedő betegeknél

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedő olyan betegekről, akiknek a betegsége a korábbi BRAF-gátló kezelés során progrediált. Az adatok azt mutatják, hogy a kombináció hatásossága alacsonyabb lesz ezeknél a betegeknél (lásd 5.1 pont). Ezért a korábban BRAF-gátlóval kezelt populáció esetén a kombináció alkalmazása előtt más kezelési lehetőségeket kell mérlegelni. A BRAF-gátló kezelés melletti progressziót követő kezelések sorrendjét nem állapították meg.

Újonnan kialakuló malignitások

Bőreredetű és nem bőreredetű új malignitások fordulhatnak elő, ha a dabrafenibet monoterápiában vagy trametinibbel kombinációban szedik.

Bőreredetű malignitások

Bőreredetű laphámsejtes carcinoma (cuSCC)

Önmagában vagy trametinibbel kombinált dabrafenib-kezelést kapó betegeknél cuSCC (köztük keratoacanthomát) eseteket jelentettek (lásd 4.8 pont). A III. fázisú MEK115306 és MEK116513 klinikai vizsgálatokban az irreszekábilis vagy metasztatizáló melanómában szenvedő betegeknél cutan laphámsejtes carcinoma sorrendben a dabrafenib-monoterápiát kapó betegek 10%-ánál (22/211), és a vemurafenib-monoterápiát kapó betegek 18%-ánál (63/349) alakult ki. A melanómában és előrehaladott nem kisbélszervi tüdőcarcinómában szenvedő betegek integrált biztonságossági populációjában a cutan laphámsejtes carcinoma a dabrafenibet trametinibbel kombinációban kapó betegek 2%-ánál fordult elő (19/1076). A cuSCC első előfordulásának diagnózisáig eltelt időtartam medián hossza a MEK115306 vizsgálatban a kombinált kezelési kar esetén 223 nap (időtartomány: 56-510 nap), míg a dabrafenib monoterápiás kar esetén 60 nap (időtartomány: 9-653 nap) volt. A III. fázisú BR115532 (COMBI-AD) vizsgálatban a melanoma adjuváns kezelésekor a placebót kapó betegek 1%-ához (5/432) képest a trametinibbel kombinált dabrafenibet kapó betegek 1%-ánál (6/435) alakult ki cuSCC az elsődleges elemzés idején. A hosszú távú (10 évig terjedő), kezelés nélküli követés során további 2 betegnél számoltak be cuSCC-ről a kezelési karok mindegyikén. Összességében a cuSCC első megjelenésének kialakulásáig eltelt idő mediánja az adjuváns kezelés kombinált karon körülbelül 21 hét, a placebokaron 34 hét volt.

Bőrgyógyászati vizsgálat javasolt a dabrafenib-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt havonta, valamint legfeljebb 6 hónapig a cuSCC kezelését követően. A rendszeres ellenőrzést a dabrafenib-kezelés befejezését követően 6 hónapon keresztül vagy egy másik daganatellenes kezelés megkezdéséig kell folytatni.

A cuSCC eseteket a bőrelváltozás excisiójával kell kezelni, és a dabrafenib-kezelést, vagy trametinibbel kombinált dabrafenib-kezelést dózismódosítás nélkül kell folytatni. A betegeket arra kell utasítani, hogy azonnal tájékoztassák orvosukat, ha új elváltozás jelentkezik.

Új primer melanoma

A klinikai vizsgálatokban új primer melanoma eseteket jelentettek a dabrafenibbel kezelt betegeknél. Az irreszekábilis vagy metasztatizáló melanómában végzett klinikai vizsgálatokban ezeket a dabrafenib-monoterápia első 5 hónapjában észlelték, excisióval kezelték, és nem volt szükség dózismódosításra. Az új primer melanoma excisióval kezelhető, és nem igényli a kezelés módosítását. A bőrelváltozások rendszeres ellenőrzését a cuSCC-nél leírtak szerint kell végezni.

Nem bőreredetű malignitások

BRAF vad-típusú, RAS-mutációval bíró sejtek in vitro vizsgálataiban a mitogén-aktivált protein kináz (MAP-kináz) jelátviteli folyamat paradox aktiválódását figyelték meg BRAF-inhibitor expozíció esetén. Ez növelheti a nem bőreredetű malignus daganatok kialakulásának kockázatát dabrafenib expozíció esetén (lásd 4.8 pont), amikor RAS mutáció áll fenn. RAS-mutációval összefüggő malignitásokat jelentettek klinikai vizsgálatokban más BRAF-inhibitor (chronicus myelocytás leukemia és nem bőreredetű laphámsejtes carcinoma a fejen és nyakon), valamint dabrafenib-

monoterápia (hasnyálmirigy adenocarcinoma, epevezeték adenocarcinoma), továbbá dabrafenib és a MEK-inhibitor trametinibbel kombinációban történő alkalmazása (colorectális rák, hasnyálmirigy rák) során.

A kezelés megkezdése előtt a betegek fejét és nyakát meg kell vizsgálni, minimálisan a szájüregi nyálkahártya megtekintésével és a nyirokcsomók megtapintásával, valamint mellkasi/hasi számítógépes tomográfiás (CT) vizsgálatot kell végezni. A kezelés során a betegek állapotát ellenőrizni kell, ahogyan az klinikailag indokolt, amely magában foglalhatja a fej és a nyak 3 havonta történő vizsgálatát, valamint a mellkasi/hasi CT vizsgálatot 6 havonta. Anális és kismencedcei vizsgálatok ajánlottak a kezelés előtt és végén, vagy amikor klinikailag indokolt. Teljes vérképvizsgálatokat és vérkémiai vizsgálatot kell végezni, ahogyan ez klinikailag indokolt.

A dabrafenib alkalmazása előtt az előnyöket és kockázatokat mérlegelni kell az olyan betegeknél, akiknél korábban vagy jelenleg RAS mutációkat hordozó rákbetegség állt, illetve áll fenn. Nem szükséges a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisének módosítása.

A dabrafenib-kezelés befejezését követően folytatni kell a nem bőreredetű másodlagos/rekurrens malignitások rendszeres ellenőrzését legfeljebb 6 hónapig vagy egy másik daganatellenes terápia megkezdéséig. A kóros leleteket a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Haemorrhagia

Haemorrhagiás események, köztük major és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedő betegeknél (lásd 4.8 pont). További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont).

Látáskárosodás

Klinikai vizsgálatokban szemészeti reakciókat, köztük uveitist iridocyclitist és iritist jelentettek azoknál a betegeknél akik dabrafenibet kaptak monoterápiában vagy trametinibbel kombinálva. A kezelés során a betegeknél ellenőrizni kell látással kapcsolatos panaszokat és tüneteket (pl. a látás megváltozása, fotofóbia vagy szemfájdalom).

Uveitis esetén nincs szükség dózismódosításra mindaddig, amíg a szemfertőzés helyi kezeléssel kontrollálható. Ha az uveitis a helyi kezelésre nem reagál, a dabrafenib kezelést fel kell függeszteni a szemfertőzés megszűntéig, majd egy dózisszinttel alacsonyabb dózissal újra kell kezdeni azt. Nem szükséges a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib dózisének módosítása az uveitis diagnózisának felállítását követően.

Mindkét szemet érintő, Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma gyanúját felvető panuveitis vagy iridocyclitis eseteiről számoltak be trametinibbel kombinált dabrafenibbel kezelt betegeknél. A dabrafenib-kezelést fel kell függeszteni a szemgyulladás megszűntéig, és fontolóra kell venni a szemész szakorvosi konzíliumot. Előfordulhat, hogy szisztémás kortikoszteroid-kezelés válik szükségessé.

PRED és RVO fordulhat elő amikor a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik. Kérjük, tanulmányozza át a trametinib Alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont). Nem szükséges a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózisének módosítása RVO vagy RPED diagnózisát követően.

Láz

Lázat jelentettek az önmagában, illetve trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A klinikai vizsgálatokban dabrafenib monoterápiás kezelésben részesült betegek 1%-a esetében súlyos nem fertőzőes eredetű lázas eseményt diagnosztizáltak (amelyet lázként definiáltak, és amely izommerevséggel, dehidrációval, hypotóniával és/vagy pre-renális eredetű akut veseelégtelenséggel társult a kiindulási időpontban még normális vesefunkciójú betegeknél) (lásd 4.8 pont). E súlyos, nem fertőzőes eredetű lázas események jellemzően a

dabrafenib-monoterápia első hónapjában léptek fel. A súlyos, nem-fertőzőes eredetű lázas eseményt mutató betegek jól reagáltak az adagolás felfüggesztésére és/vagy a dóziscsökkentésre, illetve a támogató kezelésre.

A láz incidenciája magasabb és súlyossága fokozott a kombinált kezelés esetén. Az irreszekábilis vagy metasztatizáló melanomában szenvedő betegeknél végzett MEK115306 vizsgálatban a kombinált kezelési karban a betegek 57%-a (119/209) esetén jelentettek lázat, amely 7% esetében 3. fokú volt, szemben a dabrafenib-monoterápiát alkalmazó karban megfigyelt 33%-kal (69/211) és a 3. fokú láz 2%-os arányával. Az előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinomában szenvedő betegekkel végzett, II. fázisú BRF113928-vizsgálatban a láz előfordulási gyakorisága és súlyossága enyhén emelkedett, amikor a dabrafenibet trametinibbel kombinálva alkalmazták (48%, 3% 3. fokú), szemben a dabrafenib-monoterápiával (39%, 2% 3. fokú). A III. fázisú BRF115532 vizsgálatban a melanoma adjuváns kezelésekor a láz incidenciája és súlyossága magasabb volt a trametinibbel kombinált dabrafenib-karon (67%, 6%, 3/4 fokú), a palcebokarhoz képest (15%; < 1% 3. fokú).

Azoknál az irreszekábilis vagy metasztatizáló melanomában szenvedő betegeknél, akik a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedték, és láz alakult ki, a láz első előfordulására mintegy felerészben a kezelés első hónapjában került sor, és a betegek kb. egyharmadánál észleltek 3 vagy több eseményt.

A kezelést (a dabrafenibet, ha monoterápiában alkalmazzák, valamint a dabrafenib és a trametinib kombinációs alkalmazása esetén mindkét kezelést) meg kell szakítani, amennyiben a beteg testhőmérséklete eléri vagy meghaladja a 38 °C-ot (lásd 5.1 pont). Ha a láz nem először alakul ki, a kezelés a láz első tünetének fellépésekor is megszakítható. Lázcillapítót, például ibuprofént vagy acetaminofént/paracetamolt kell adni. Ha a lázcillapítók elégtelennek bizonyulnak, meg kell fontolni *per os* kortikoszteroidok alkalmazását. A betegeket ki kell vizsgálni fertőzés jeleire és tüneteire. A kezelés újratekinthető a láz elmúlását követően. Ha a lázhoz egyéb súlyos jelek és tünetek társulnak, a kezelés alkalmazását a láz elmúltát követően csökkentett dózissal, klinikai szempontból megfelelő módon újra el kell kezdeni (lásd 4.2 pont).

Csökkent LVEF/bal kamrai dysfunctio

A trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibről jelentették, hogy csökkenti az LVEF-t (lásd 4.8 pont). További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont). A trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib dózisát nem kell módosítani.

Veseelégtelenség

Veseelégtelenséget az önmagában szedett dabrafenibbel kezelt betegek <1%-ánál, míg a trametinibbel kombinációban használt dabrafenibbel kezelt betegek ≤1%-ánál észleltek. A megfigyelt esetek rendszerint lázzal és dehidrációval társultak, és jól reagáltak a kezelés felfüggesztésére, valamint az általános szupportív intézkedésekre. Granulomatosus nephritist jelentettek (lásd 4.8 pont). A betegeknél a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a szérum kreatininszintet. Ha a kreatininszint emelkedik, a dabrafenib adását fel kell függeszteni, amennyiben az klinikailag indokolt. A dabrafenibet nem tanulmányozták veseelégtelenségben (definíciója: a normálérték felső határánál több mint 1,5-szer nagyobb kreatininszintek) szenvedő betegeknél, így ilyen esetben alkalmazása során óvatosság szükséges (lásd 5.2 pont).

Májjal kapcsolatos mellékhatások

Májjal kapcsolatos mellékhatásokat jelentettek trametinibbel kombinált dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban (lásd 4.8 pont). A trametinibbel kombinált dabrafenibbel kezelt betegek májfunkcióját ajánlott a trametinib adásának megkezdését követő 6 hónapban 4 hetente ellenőrizni. A májfunkció monitorozása ezt követően folytatható aszerint, ahogyan klinikailag indokolt. További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírását.

Hypertonia

A trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel összefüggésben a vérnyomás emelkedését jelentették előzetesen hypertóniában szenvedő és nem szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírását.

Interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis

Trametinibbel kombinált dabrafenib kezelés során tüdőgyulladás vagy ILD eseteket jelentettek klinikai vizsgálatokban. További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírásának 4.4 pontját. Ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik, a dabrafenib-kezelés ugyanazzal a dózissal folytatható.

Bőrkiütés

Klinikai vizsgálatokban a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedők 24%-ánál figyeltek meg bőrkiütést (lásd 4.8 pont). Ezeknek az eseteknek a többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és nem tette szükségessé a kezelés megszakítását vagy a dózis csökkentését. További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírásának 4.4 pontját.

Rhabdomyolysis

A trametinibbel kombinált dabrafenibet szedő betegeknél rhabdomyolysist jelentettek (lásd 4.8 pont). További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírásának 4.4 pontját.

Pancreatitis

Pancreatitisről a betegek kevesebb mint 1%-ánál számoltak be a dabrafenib-monoterápia és a trametinibbel történt kombináció mellett az irreszekábilis vagy metasztatizáló melanómában végzett klinikai vizsgálatokban, és a trametinibbel kombinált dabrafenibbel kezelt betegek megközelítőleg 4%-ánál a nem kissejtes tüdőcarcinómában végzett klinikai vizsgálatban. Ezek egyike a dabrafenib adagolásának első napján történt egy metasztatizáló melanomás betegnél, és újból megjelent a kezelés csökkentett dózissal történt ismételt elkezdését követően. A melanoma adjuváns kezelésének vizsgálatában pancreatitisről számoltak be trametinibbel kombinált dabrafenibet kapó betegek kevesebb mint 1%-ánál (1/435), a placebót kapó betegeknél azonban nem számoltak be pancreatitsről. Az ismeretlen eredetű hasi fájdalmat azonnal ki kell vizsgálni, beleértve a szérum amiláz- és lipázszt szint mérését is. A betegeket szoros, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani a dabrafenib adásának pancreatitis epizódot követő újrakezdése esetén.

Mélyvénás trombózis/Tüdőembólia

Tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis fordulhat elő, ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik. Ha tüdőembólia vagy mélyvénás trombózis tünetei alakulnak ki, pl. légszomj, mellkasi fájdalom vagy kar-, illetve lábduzzanat, azonnali orvosi ellátás szükséges. Életveszélyes tüdőembólia esetén végleg abba kell hagyni a trametinibbel és a dabrafenibbel végzett kezelést.

Súlyos, bőrt érintő mellékhatások

Súlyos, bőrt érintő mellékhatásokról (severe cutaneous adverse reaction, SCAR), így az esetlegesen életveszélyes vagy akár halálos kimenetelű Stevens-Johnson-szindrómáról, valamint eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakcióról (DRESS) számoltak be a dabrafenib/trametinib kombinációs terápiával történő kezelés során. A kezelés megkezdése előtt a betegeket fel kell világosítani a jelekről és tünetekről, illetve a bőrreakciók tekintetében szoros megfigyelés alatt kell tartani őket. Ha SCAR-ra utaló jelek és tünetek jelentkeznek, a dabrafenib és trametinib alkalmazását le kell állítani.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Trametinibbel kombinált dabrafenibet szedő betegeknél esetenként végzetes kimenetelű colitisről és gastrointestinalis perforációról számoltak be (lásd 4.8 pont). További információért kérjük, olvassa el a trametinib Alkalmazási előírását (lásd 4.4 pont).

Sarcoidosis

Sarcoidosis eseteit jelentették a dabrafenib és trametinib kombinációjával kezelt betegeknél, amely elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintette. Az esetek többségében a dabrafenibbel és trametinibbel végzett kezelést folytatták. Sarcoidosis diagnózisa esetén mérlegelni kell a megfelelő kezelés alkalmazását. Fontos, hogy a sarcoidosist ne tekintsük tévesen a betegség progressziójának.

Haemophagocytás lymphohistiocytosis

A forgalomba hozatalt követően haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) figyeltek meg a dabrafenibbel kezelt betegeknél, ha azt trametinibbel kombinációban alkalmazták. Körültekintéssel kell eljárni, ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban alkalmazzák. Amennyiben HLH-t diagnosztizálnak, a dabrafenib és a trametinib alkalmazását is le kell állítani, és meg kell kezdeni a HLH kezelését.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A potenciálisan végzetes kimenetelű TLS előfordulását összefüggésbe hozták a dabrafenib és trametinib kombinációjának alkalmazásával (lásd 4.8 pont). A TLS rizikófaktorai többek között a nagy fokú daganatterhelés, a már fennálló krónikus veseelégtelenség, az oliguria, a kiszáradás, a hypotonia és a vizelet savasodása. Azon betegeket, akiknél fennállnak a TLS rizikófaktorai szorosan monitorozni kell továbbá megfontolandó a megelőző jellegű hidrálás alkalmazása. A TLS-t ha klinikailag indokolt, azonnal megfelelően kezelni kell.

Más gyógyszerek hatása a dabrafenibre

A dabrafenib a CYP2C8 és a CYP3A4 szubsztrátja. Ezen enzimek hatékony induktorainak használatát kerülni kell, amennyiben lehetséges, mert ezek a szerek csökkenthetik a dabrafenib hatásosságát (lásd 4.5 pont).

A dabrafenib hatása más gyógyszerekre

A dabrafenib a metabolizáló enzimek induktora, amely számos, gyakran használt gyógyszer (példákat lásd a 4.5 pontban) esetében a hatásosság elvesztéséhez vezethet. Ezért a dabrafenib-kezelés megkezdésekor nélkülözhetetlen a beteg gyógyszeres kezeléseinek áttekintése. Általánosságban kerülni kell a dabrafenib egyidejű alkalmazását olyan gyógyszerekkel, amelyek bizonyos metabolikus enzimek érzékeny szubsztrátjai vagy transzporterei (lásd 4.5 pont), ha a hatásosság és a dózismódosítás rendszeres ellenőrzése nem lehetséges.

A dabrafenib warfarinnal történő egyidejű alkalmazása csökkent warfarin-expozíciót eredményez. Óvatosság szükséges, és az International Normalised Rate (INR, Nemzetközi Normalizált Arány) rendszeres ellenőrzése ajánlott, ha a dabrafenibet egyidejűleg alkalmazzák warfarinnal és a dabrafenib alkalmazásának befejezésekor (lásd 4.5 pont).

A dabrafenib digoxinnal történő egyidejű alkalmazása csökkent digoxin-expozíciót eredményez. Óvatosság szükséges, és a digoxinszint további rendszeres ellenőrzése ajánlott, ha a digoxint (transzporter-szubsztrát) egyidejűleg alkalmazzák dabrafenibbel, valamint a dabrafenib alkalmazásának befejezésekor (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása a dabrafenibre

A dabrafenib a CYP2C8 és a CYP3A4 metabolizáló enzim szubsztrátja, míg az aktív metabolit hidroxidabrafenib és dezmetildabrafenib CYP3A4-szubsztrátok. Azok a gyógyszerek, amelyek a CYP2C8, illetve a CYP3A4 erős inhibitorai vagy induktorai, ily módon valószínű, hogy a fentiek szerint növelik vagy csökkentik a dabrafenib koncentrációját. Amennyiben lehetséges, a dabrafenib alkalmazása során alternatív hatóanyagok adását kell mérlegelni. Óvatosság szükséges, ha erős inhibitorok (pl. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromicin, ritonavir, szakvinavir, telitromicin, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol, atanazavir) kerülnek egyidejű alkalmazásra a dabrafenibbel. A dabrafenib egyidejű használatát hatékony CYP2C8, illetve CYP3A4-induktorokkal (pl. rifampicinnel, fenitoinnal, karbamazepinnel, fenobarbitállal, orbáncfűvel kerülni kell (*Hypericum perforatum*)).

A naponta egyszer adott 400 mg ketokonazol (CYP3A4-inhibitor) és a naponta kétszer adott 75 mg dabrafenib együttes alkalmazása 71%-kal növelte a dabrafenib AUC értékét és 33%-kal a C_{max} értékét a naponta kétszer adott 75 mg dabrafenib önmagában történő alkalmazásához képest. Az együttes alkalmazás növelte a hidroxidabrafenib és a dezmetildabrafenib AUC értékét (sorrendben 82%-os, illetve 68%-os emelkedés). A karboxidabrafenib esetében az AUC 16%-os csökkenését észlelték.

A naponta kétszer adott 600 mg gemfibrozil (CYP2C8-inhibitor) és a naponta kétszer adott 75 mg dabrafenib együttes alkalmazása 47%-kal növelte a dabrafenib AUC értékét, de nem változtatta meg a dabrafenib C_{max} -értékét a naponta kétszer adott 75 mg dabrafenib önmagában történő alkalmazásához képest. A gemfibrozilnak nem volt klinikailag releváns hatása a dabrafenib-metabolitok szisztémás expozíciójára ($\leq 13\%$).

A naponta egyszer adott 600 mg rifampin (CYP3A4/CYP2C8-induktor) és a naponta kétszer adott 150 mg dabrafenib a dabrafenib ismételt dózisaival mellett észlelt C_{max} 27%-os és AUC 34%-os csökkenését eredményezte. A hidroxidabrafenib esetén nem észlelték az AUC lényeges változását. A karboxidabrafenib esetén az AUC 73%-kal emelkedett, a dezmetildabrafenib mellett pedig az AUC 30%-kal csökkent.

A 150 mg dabrafenib napi kétszeri, ismételt adagolása a naponta egyszer adott, pH-növelő 40 mg rabeprazollal egyidejűleg alkalmazva az AUC 3%-os növekedését és a C_{max} 12%-os csökkenését eredményezte. Ezeket, a dabrafenib AUC- és C_{max} -értékeiben bekövetkezett változásokat nem tekintik klinikailag jelentősnek. A tápcsatorna felső szakaszának pH-értékét megváltoztató gyógyszerek (például protonpumpa-inhibitorok, H₂-receptor antagonisták, antacidok) várhatóan nem csökkentik a dabrafenib biohasznosulását.

A dabrafenib hatása más gyógyszerekre

A dabrafenib egy enziminduktor, és fokozza a gyógyszermetabolizáló enzimek (köztük a CYP3A4, a CYP2C-k és a CYP2B6) és esetlegesen a transzporterek szintézisét. Ez az említett enzimek által metabolizált gyógyszerek plazmaszintjeinek csökkenését eredményezi, és hatással lehet egyes transzportált hatóanyagokra is. A plazmakoncentrációk csökkenése e gyógyszerek klinikai hatásának elvesztéséhez vagy csökkenéséhez vezethet. Fennáll annak a kockázata is, hogy e hatóanyagok aktív metabolitjai fokozottabb mértékben keletkeznek. Az indukálható enzimek közé tartozik CYP3A a májban és a bélben, a CYP2B6, a CYP2C8, a CYP2C9, a CYP2C19 és az UGT-k (glükuroniddal konjugált enzimek). A P-gp transzportprotein, továbbá egyéb transzporterek, pl. MRP-2 is indukálhatók lehetnek. Nem valószínű, hogy a BCRP és OATP1B1/1B3 indukciója egy, a rozuvasztatinnal végzett klinikai vizsgálat megfigyeléseinek alapul.

In vitro a dabrafenib dóziszfüggő módon növelte a CYP2B6- és a CYP3A4-szintet. Egy klinikai gyógyszerkölsönhatás vizsgálatban a per os midazolám (egy CYP3A4-szubsztrát) C_{max} értéke 47%-kal, AUC értéke 65%-kal csökkent a dabrafenib ismételt dózisaival egyidejűleg alkalmazva.

A naponta kétszer 150 mg dabrafenib és a warfarin egyidejű alkalmazása 37%-kal csökkentette az S-warfarin és 33%-kal az R-warfarin AUC-értékét az önmagában alkalmazott warfarinhoz képest. Az S-warfarin C_{max} értéke 18%-kal, míg az R-warfarin C_{max} értéke 19%-kal emelkedett.

Számos metabolizációval és aktív transzporttal kiürülő gyógyszerrel várható kölcsönhatás. Ha ezek terápiás hatása nagyon fontos a betegnek, és a dózismódosítás nem végezhető el könnyen a hatásosság vagy a plazmakoncentrációk rendszeres ellenőrzése alapján, akkor ezen gyógyszereket kerülni kell, vagy óvatosan kell használni. A paracetamol alkalmazását követő májkárosodás kockázata gyaníthatóan nagyobb az olyan betegeknél, akiket egyidejűleg enziminduktorokkal kezelnek.

Az érintett gyógyszerek száma várhatóan nagy, bár kölcsönhatásuk mértéke változó. Az esetlegesen érintett gyógyszerek csoportjába tartoznak a teljesség igénye nélkül az alábbiak:

- analgetikumok (pl. fentanil, metadon),
- antibiotikumok (pl. klaritromicin, doxiciklin),
- daganatellenes szerek (pl. kabazitaxel),
- antikoagulánsok (pl. acenokumarol, warfarin, lásd 4.4 pont),
- antiepileptikumok (pl. karbamazepin, fenitoin, primidon, valproinsav),
- antipszichotikumok (pl. haloperidol),
- kalciumcsatorna-blokkolók (pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil),
- szívglikozidok (pl. digoxin, lásd 4.4 pont),
- kortikoszteroidok (pl. dexametazon, metilprednizolon),
- HIV-ellenes antivirális szerek (pl. amprenavir, atanazavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fozamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, szakvinavir, tipranavir),
- hormonális fogamzásgátlók (lásd 4.6 pont),
- altatók (pl. diazepam, midazolám, zolpidem),
- immunszuppresszánsok (pl. ciklosporin, takrolimus, szilrolimus),
- sztatinok, amelyek a CYP3A4-en metabolizálódnak (pl. atorvasztatin, szimvasztatin).

Az induktor hatás valószínűleg 3 nappal a dabrafenib ismételt dózisokban való alkalmazása után kezdődik. A dabrafenib szedésének befejezését követően az induktor hatás csökkenése fokozatos, az érzékeny CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 és CYP2C19, UDP-glükuronozil-transzferáz (UGT) és transzporter szubsztátok (pl. P-gp vagy MRP-2) szintje emelkedhet, és a betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell a toxicitást, továbbá e szerek adagolását esetlegesen módosítani kell.

In vitro a dabrafenib egy mechanizmus-alapú CYP3A4-inhibitor. Ezért esetlegesen a CYP3A4 átmeneti gátlása figyelhető meg a kezelés első néhány napján.

A dabrafenib hatása az anyagtranszport-rendszerekre

A dabrafenib a humán szerves anion transzportáló polipeptid (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 és a BCRP *in vitro* inhibitora. A rozuvasztatin (OATP1B1, OATP1B3 és BCRP szubsztát) egyszeri, és a naponta kétszer adott 150 mg dabrafenib ismételt dózisainak 16 betegnél történő együttes alkalmazása a rozuvasztatin C_{max} -értéknek 2,6-szeresére való emelkedését eredményezte, míg az AUC csak minimálisan változott (7%-os növekedés). Nem valószínű, hogy a rozuvasztatin emelkedett C_{max} -értékének klinikai jelentősége lenne.

Trametinibbel történő kombináció

A naponta egyszer 2 mg trametinib és naponta kétszer 150 mg dabrafenib ismételt dózisának egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős változást sem a trametinib, sem a dabrafenib C_{max} , illetve AUC értékében. A dabrafenib C_{max} értéke 16%-kal, AUC értéke pedig 23%-kal emelkedett. Egy populáció-farmakokinetikai analízisben a trametinib CYP3A4-induktor dabrafeniddel kombinációban történő alkalmazása esetén a trametinib biohasznosulásának kismértékű csökkenését észlelték, amely az AUC 12%-os csökkenésének felelt meg.

Ha a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik kérjük tanulmányozza át a dabrafenib és a trametinib alkalmazási előírásának 4.4 és 4.5 pontjában ismertetett gyógyszerköölcsönhatásokat.

Az ételek hatása a dabrafenibre

Az ételnek az önmagában vagy trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib felszívódására gyakorolt hatása miatt a betegeknek a dabrafenibet legalább egy órával az étkezés előtt, vagy két órával azt követően kell bevenniük (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/nők fogamzásgátlása

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 2 hétig azt követően, illetve a dabrafenibbel kombinációban szedett trametinib utolsó dózisának bevitelét követő 16 héten át. A dabrafenib csökkentheti a szájon át alkalmazható vagy bármilyen szisztémás hormonális fogamzásgátlók hatásosságát, és ezért hatékony alternatív fogamzásgátló módszer alkalmazása szükséges (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Nem állnak rendelkezésre adatok a dabrafenib alkalmazásáról terhes nőknél. Állatkísérletekben nem észleltek reprodukív toxicitást és embriófetalis fejlődési toxicitást, beleértve a teratogén hatásokat (lásd 5.3 pont). A dabrafenibet nem szabad terhes nőknél alkalmazni, kivéve, ha a terápia lehetséges előnye az anyára nézve meghaladja annak lehetséges kockázatát a magzatra nézve. Ha a beteg teherbe esik mialatt a dabrafenibet szedi, tájékoztatni kell őt a magzatot érintő esetleges kockázatot illetően. Kérjük, tanulmányozza át a trametinib Alkalmazási előírását (lásd 4.6 pont), amikor a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedik.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dabrafenib kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel számos gyógyszer kiválasztódik az anyatejbe, nem zárható ki a kockázat a szoptatott csecsemőre nézve. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a dabrafenib-kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Humán adatok nem állnak rendelkezésre az önmagában vagy trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel kapcsolatban. A dabrafenib károsíthatja a férfi és a női termékenységet, mivel állatoknál a hím és a nőstény nemi szervekre gyakorolt káros hatásokat mutattak ki (lásd 5.3 pont). A férfibetegeket akik a dabrafenibet önmagában vagy trametinibbel kombinációban szedik tájékoztatni kell a károsodott spermatogenezis potenciális kockázatáról, amely irreverzibilis is lehet. Kérjük, tanulmányozza át a trametinib Alkalmazási előírását (lásd 4.6 pont), a dabrafenibet trametinibbel kombinációban való alkalmazás esetén.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A dabrafenib csak kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A beteg klinikai állapotát és a dabrafenib mellékhatásprofilját is szem előtt kell tartani a beteg ítélőképességet igénylő feladatmegoldó, motoros és kognitív képességének mérlegelése során. A beteget tájékoztatni kell az ezen tevékenységeket befolyásoló fáradtság és szempanaszok előfordulásának lehetőségéről.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A dabrafenib-monoterápia biztonságossága 5 klinikai vizsgálat [BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 és BRF112680], BRAF V600 mutációt hordozó, nem reszekálható vagy metasztatizáló melanómában szenvedő, naponta kétszer 150 mg dabrafenibbel kezelt 578 betegből álló, integrált biztonságossági populáción alapul. A dabrafenibbel kapcsolatban leggyakrabban (előfordulási gyakoriság $\geq 15\%$) jelentett mellékhatások közé tartozott a hyperkeratosis, a fejfájás, a láz, az arthralgia, a fáradtság, az émelygés, a papilloma, az alopecia, a bőrkiütés és a hányás.

A trametinibbel kombinált dabrafenib biztonságosságát BRAF V600 mutációpozitív, nem reszekálható vagy metasztatizáló melanómában, III. stádiumú, BRAF V600 mutációt hordozó melanómában, teljes reszekciót követően (adjuváns kezelésként) és előrehaladott nem kissejtes tüdőcarcinómában szenvedő, naponta kétszer 150 mg dabrafenibbel és naponta egyszer 2 mg trametinibbel kezelt, 1076 betegből álló integrált biztonságossági populációban értékelték. Ezek közül a betegek közül 559-et kezeltek a kombinációval BRAF V600 mutációt hordozó melanoma miatt két randomizált, III. fázisú klinikaivizsgálatokban, a MEK115306-ban (COMBI-d) és a MEK116513-ban (COMBI-v), 435 beteget kezeltek a kombinációval a III. stádiumú BRAF V600 mutációt hordozó melanoma adjuváns kezelése keretében, teljes reszekciót követően, a BRF115532 (COMBI-AD) randomizált III. fázisú vizsgálatban, míg 82 beteget kezeltek a kombinációval BRAF V600 mutációpozitív, nem kissejtes tüdőcarcinoma miatt, egy több kohorszból álló, nem randomizált, II. fázisú vizsgálatban, a BRF113928-ban (lásd 5.1 pont).

A trametinibbel kombinált dabrafenib esetén a leggyakoribb mellékhatások (előfordulási gyakoriság $\geq 20\%$) a következők voltak: láz, fáradtság, hányinger, hidegrázás, fejfájás, hasmenés, hányás, arthralgia és bőrkiütés.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatok tartalmazzák a klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal utáni felügyeletből származó, a dabrafenib-kezeléssel összefüggő mellékhatásokat a dabrafenib-monoterápiára (3. táblázat) és a trametinibbel kombinációban alkalmazott dabrafenib-kezelésre (4. táblázat) vonatkozóan. Az alább felsorolt mellékhatások MedRA szervrendszeri kategóriák, és a következő gyakoriság szerint kerültek csoportosításra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat A dabrafenib-monoterápia kapcsán jelentett mellékhatások

Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság (minden kategória)	Mellékhatások
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nagyon gyakori	Papilloma
	Gyakori	A bőr laphámsejtes carcinómája
		Seborrhoeás keratózis
		Acrochordon
		Basalsejtes carcinoma
	Nem gyakori	Új primer melanoma
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Étvágycsökkenés
	Gyakori	Hypophosphataemia
		Hyperglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Perifériás neuropathia (beleértve a szenzoros és a motoros neuropathiát)
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Uveitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger
		Hányás
		Hasmenés
	Gyakori	Székrekedés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Pancreatitis
	Nagyon gyakori	Hyperkeratosis
		Alopecia
		Bőrkiütés
		Palmo–plantaris erythrodysaesthesia szindróma
	Gyakori	Száraz bőr
		Viszketés
		Solaris/actinicus keratosis
		Bőrlaesió
		Erythema
		Fényérzékenység
	Nem gyakori	Akut lázas neutrophil dermatosis
		Panniculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia
		Myalgia
		Végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Veseelégtelenség, akut veseelégtelenség
		Nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Láz
		Fáradtság
		Hidegrázás
		Asthenia
	Gyakori	Influenzaszerű betegség

4. táblázat A trametinibbel kombinációban alkalmazott dabrafenib-kezelés kapcsán jelentett mellékhatások

Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság (minden kategória)	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Nasopharyngitis
	Gyakori	Húgyúti fertőzések
		Cellulitis
		Folliculitis
		Paronychia
		Pustulás bőrkütés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is)	Gyakori	Bőreredetű laphámsejtes carcinoma ^a
		Papilloma ^b
		Seborrhoeás keratosis
	Nem gyakori	Újonnan kialakult primer melanoma ^c
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Acrochordon (fibroma pendulum)
		Neutropenia
		Anaemia
		Thrombocytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Leukopenia
		Túlérzékenység ^d
	Ritka	Sarcoidosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Haemophagocytás lymphohistiocytosis
	Gyakori	Étvágycsökkenés
		Dehydratio
		Hyponatraemia
		Hypophosphataemia
Nem ismert	Hyperglykaemia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Tumorlízis-szindróma
		Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Gyakori	Perifériás neuropathia (beleértve a szenzoros és a motoros neuropathiát)
		Homályos látás
		Látáskárosodás
	Nem gyakori	Uveitis ^e
		Chorioretinopathia
Retinaválás		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Periorbitalis oedema
		Csökkent ejectiós frakció
		Atrioventricularis blokk ^f
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Bradycardia
	Gyakori	Myocarditis
		Nagyon gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Haemorrhagia ^g
		Hypotonia
	Nem gyakori	Lymphoedema
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés
	Gyakori	Dyspnoe
	Nem gyakori	Pneumonitis

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasi fájdalom ^h
		Székrekedés
		Hasmenés
		Hányinger
		Hányás
	Gyakori	Szájszárazság
		Stomatitis
	Nem gyakori	Pancreatitis
		Colitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Gastrointestinalis perforatio
		Bórszárazság
		Pruritus
		Bőrkiütés
	Gyakori	Erythema ⁱ
		Dermatitis acneiformis
		Actinikus keratosis
		Éjszakai izzadás
		Hyperkeratosis
		Alopecia
		Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma
		Bőrlaesus
		Hyperhidrosis
		Panniculitis
		Berepedezett bőr
		Fényérzékenység
	Nem gyakori	Akut lázas neutrophil dermatosis
	Nem ismert	Stevens-Johnson-szindróma
		Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció
		Generalizált exfoliatív dermatitis
		Tetoválással összefüggésben kialakuló bőrreakciók
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Arthralgia
		Myalgia
		Végtagfájdalom
		Izomgörcsök ^j
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Veseelégtelenség
		Nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság
		Hidegrázás
		Asthenia
		Perifériás oedema
		Láz
		Influenzaszerű betegség
	Gyakori	Nyálkahártya-gyulladás
		Arcoedema

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint
		Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint
	Gyakori	Emelkedett alkalikusfoszfataz-szint a vérben
		Emelkedett gamma-glutamyltranszferáz-szint
		Emelkedett kreatinin-foszfokináz-szint a vérben

A MEK116513 vizsgálatban meghatározott biztonságossági profil általánosságban hasonló a MEK115306 vizsgálatban meghatározotthoz, a felsorolt kivételekkel: 1) A következő mellékhatások magasabb gyakorisági kategóriába esnek, mint a MEK115306 vizsgálatban: izomgörcsök (nagyon gyakori); veseelégtelenség és lymphoedema (gyakori); akut veseelégtelenség (nem gyakori); 2) A következő mellékhatások előfordultak a MEK116513 vizsgálatban, a MEK115306 vizsgálatban azonban nem: szívelégtelenség, bal kamrai dysfunctio, interstitialis tüdőbetegség (nem gyakori); 3) A következő mellékhatás előfordult a MEK116513 és a BRF115532 vizsgálatokban, a MEK115306 és a BRF113928 vizsgálatokban azonban nem: rhabdomyolysis (nem gyakori).

^a Laphámsejtes carcinoma (cu SCC): laphámsejtes carcinoma, bőreredetű laphámsejtes carcinoma, *in situ* laphámsejtes carcinoma (Bowen betegség) és keratoacanthoma

^b Papilloma, bőr papilloma

^c Malignus melanoma, metasztatizáló malignus melanoma és III. stádiumú, superficialisan terjedő melanoma

^d Beleértve a gyógyszer túlérzékenységet is

^e Beleértve a mindkét szemet érintő, Vogt–Koyanagi–Harada-szindróma gyanúját felvető panuveitis vagy iridocyclitis eseteit is

^f Atrioventricularis blokk, elsőfokú atrioventricularis blokk, másodfokú atrioventricularis blokk, komplett atrioventricularis blokk

^g Különböző anatómiai helyeken jelentkező vérzések, köztük koponyaűri és halálos kimenetelű vérzések

^h A has felső, illetve alsó részén jelentkező fájdalom

ⁱ Erythema, generalizált erythema

^j Izomgörcsök, vázizom-merevség

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Bőreredetű laphámsejtes carcinoma

A MEK115306-vizsgálatban a dabrafenib-monoterápia esetén a cutan laphámsejtes carcinoma (beleértve a keratoacanthomaként vagy kevert keratoacanthomaként besorolt altípusokat is) a betegek 10%-ánál fordult elő, és az események megközelítőleg 70%-a a kezelés első 12 hetében jelent meg, a megjelenésig eltelt 8 hetes medián időtartam mellett. A trametinibbel kombinált dabrafenib integrált biztonságossági populációjában a betegek 2%-ánál fordult elő cutan laphámsejtes carcinoma, és az események később jelentek meg, mint a dabrafenib-monoterápia esetén, a megjelenésig eltelt medián időtartam 18-31 hét volt. Az összes olyan beteg, aki dabrafenib-monoterápiát vagy trametinibbel kombinált kezelést kapott, és akinél cutan laphámsejtes carcinoma alakult ki, tovább folytatta a kezelést, a dózis módosítása nélkül.

Új primer melanoma

A klinikai vizsgálatokban új primer melanoma eseteket jelentettek dabrafenibet önmagában alkalmazva vagy trametinibbel kombináló kezelés esetén a melanomában végzett vizsgálatokban. Az eseteket excisióval kezelték és nem volt szükség a kezelés módosítására (lásd 4.4 pont). Új, primer melanomáról nem számoltak be a II. fázisú nem kissejtes tüdőcarcinoma vizsgálatban (BRF113928).

Nem bőreredetű malignus folyamatok

BRAF vad-típusú sejtekben, BRAF-inhibitor expozíció esetén a MAP-kináz jelátviteli folyamat paradox aktiválódása a nem bőreredetű malignus folyamatok fokozott kockázatát eredményezheti, beleértve a RAS-mutált eseteket is (lásd 4.4 pont). Nem bőreredetű malignitásokat a dabrafenib-monoterápia integrált biztonságossági populációjában a betegek 1%-ánál (6/586) jelentettek, míg a trametinibbel kombinált dabrafenib integrált biztonságossági populációjában ez az arány a <1% (8/1076). A III. fázisú BRF115532 (COMBI-AD) vizsgálatban a melanoma adjuváns kezelése keretében dabrafenibet trametinibbel kombinációban kapó betegek 1%-ánál (5/435) alakultak ki nem

bőreredetű malignus folyamatok, míg ennek aránya <1% (3/432) volt a placebót kapó betegeknél. A hosszú távú (10 évig terjedő), kezelés nélküli követés során 9 további betegnél számoltak be nem bőreredetű malignus folyamatokról a kombinációs karon, valamint 4 további betegnél a placebokaron. RAS-mutáció okozta malignitás eseteket figyeltek meg dabrafenibet önmagában vagy trametinibbel kombináló kezelés alkalmazása mellett. A betegek állapotát rendszeresen ellenőrizni kell, ahogyan klinikailag indokolt.

Haemorrhagia

Haemorrhagiás események, köztük major és halálos kimenetelű haemorrhagiák fordultak elő a dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedő betegeknél. Kérjük, tanulmányozza át a trametinib Alkalmazási előírását.

LVEF-csökkenés/Bal kamrai dysfunctio

A trametinibbel kombinált dabrafenib integrált biztonságossági populációjában az LVEF-csökkenését a betegek 6%-ánál (65/1076) jelentették. A legtöbb eset tünetmentes és reverzibilis volt. Az intézményes normálérték alsó határánál alacsonyabb LVEF értékkel rendelkező betegeket nem vonták be a dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokba. Dabrafenibet trametinibbel kombináló kezelés esetén óvatosan kell alkalmazni olyan állapotokban, amelyek károsíthatják a bal kamrai funkciót. Kérjük, olvassa el a trametinib alkalmazási előírását.

Láz

Az önmagában és trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban lázat jelentettek, azonban a láz incidenciája magasabb és súlyossága fokozottabb volt a kombinációs terápia esetén. (lásd 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akik dabrafenibet trametinibbel kombinációban szedtek és láz alakult ki, a láz első előfordulása kb. felerészben a kezelés első hónapjában következett be, és e betegek egyharmadánál 3 vagy több lázas epizódot jelentettek. Az integrált biztonságossági populációban dabrafenibet monoterápiában szedő betegek 1%-ánál súlyos, nem fertőzőes eredetű lázas eseményeket észleltek, amelyhez súlyos izommerevség, dehidráció, hypotonia és/vagy pre-renális eredetű akut veseelégtelenség társult olyan betegeknél, akik vesefunkciója a kiindulási időpontban normális volt. E súlyos, nem fertőzőes eredetű lázas események jellemzően a dabrafenib-monoterápia első hónapjában léptek fel. A súlyos nem-fertőzőes eredetű lázas eseményt mutató betegek jól reagáltak az adagolás felfüggesztésére és/vagy a dóziscsökkentésre, illetve a támogató kezelésre (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májjal kapcsolatos események

Hepaticus nemkívánatos eseményeket jelentettek a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel végzett klinikai vizsgálatokban. Kérjük, tanulmányozza át a trametinib Alkalmazási előírását.

Hypertonia

A trametinibbel kombinációban szedett dabrafenibbel összefüggésben a vérnyomás emelkedését jelentették előzetesen hypertóniában szenvedő és nem szenvedő betegeknél. A vérnyomást a dabrafenib-kezelés kiindulási időpontjában meg kell mérni, és a kezelés során folyamatosan ellenőrizni kell, szükség esetén kontrollálva a hypertóniát a szokásos kezeléssel.

Arthralgia

Arthralgiát nagyon gyakran jelentettek a dabrafenib-monoterápia (25%) és a trametinibbel kombinált dabrafenib integrált biztonságossági populációjában (25%), bár ezek fokozata főként 1-es és 2-es volt, míg 3-as fokozatú esetek nem gyakran (<1%) fordultak elő, 4-es fokozatút pedig nem jelentettek.

Hypophosphataemia

Hypophosphataemiát gyakran jelentettek dabrafenib-monoterápia (7%) és a trametinibbel kombinált dabrafenib integrált biztonságossági populációjában (4%). Meg kell jegyezni, hogy dabrafenib-monoterápia esetén ezeknek az előfordulásoknak kb. a fele (4%), míg a trametinibbel kombinációban szedett dabrafenib esetén 1%-a volt 3-as súlyossági fokozatú.

Pancreatitis

Pancreatitisről számoltak be a dabrafenibbel önmagában és dabrafenib-trametinin kombinációval kezelt betegeknél. Az ismeretlen eredetű hasi fájdalmat azonnal ki kell vizsgálni, beleértve a szérum amiláz- és lipázsztint mérését is. A betegeket szoros, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani a dabrafenib adásának pancreatitis epizódot követő újrakezdése esetén (lásd 4.4 pont).

Veseelégtelenség

A lázzal szövődött prerenális azotaemia okozta veseelégtelenség vagy granulomatosus nephritis nem fordult elő gyakran, azonban a dabrafenibet nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél veseelégtelenség állt fenn (definíciója: a normálérték felső határánál több mint 1,5-szer nagyobb kreatininszintek). Ilyen esetekben óvatosság ajánlott (lásd 5.2 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dabrafenib-monoterápia integrált biztonságossági populációjában az összes résztvevő beteg (n = 578) 22%-a volt 65 éves vagy idősebb, míg 6%-a volt 75 éves vagy idősebb. A fiatalabb (<65 év) betegekkal összehasonlítva több 65 éves vagy idősebb betegnél jelentkeztek olyan mellékhatások, amelyek dóziscsökkentéshez (22% vs. 12%) vagy a kezelés felfüggesztéséhez (39% vs. 27%) vezettek. Ezen felül az idősebb betegeknél több súlyos mellékhatást tapasztaltak a fiatalabbakhoz képest (41% vs. 22%). A hatásosságban nem figyeltek meg különbségeket az idősebb és a fiatalabb betegek között.

A trametinibbel kombinált dabrafenib integrált biztonságossági populációjában (n = 1076) 265 beteg (25%) volt 65 éves vagy idősebb, 62 beteg (6%) volt 75 éves vagy idősebb. A mellékhatások aránya az összes klinikai vizsgálatban hasonló volt a 65 év alatti és a 65 éves vagy idősebb betegeknél. A 65 évnél fiatalabbakhoz képest a 65 éves vagy idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel tapasztaltak olyan súlyos mellékhatásokat és általában véve mellékhatásokat, amelyek a gyógyszer szedésének végleges abbahagyásához, dóziscsökkentéshez vagy a kezelés megszakításához vezettek.

Dabrafenib és trametinib kombináció alkalmazása agyi áttétes betegeknél

A dabrafenib és trametinib kombináció biztonságosságát és hatásosságát egy több kohorszból álló, nyílt, II. fázisú vizsgálatban értékelték, BRAF V600 mutáns melanomában szenvedő, agyi áttétes betegek esetében. Az ezeknél a betegeknél megfigyelt biztonságossági profil úgy tűnik, megfelel a kombinációban szereplő készítmények összegzett biztonságossági profiljának.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A dabrafenib túlادagolásának nincs specifikus ellenszere. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget szupportív kezelésben kell részesíteni, és állapotát szükség szerint ellenőrizni kell.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, Proteinkináz-inhibitorok, B-Raf szerin-treonin-kináz- (BRAF) gátlók, ATC-kód: L01EC02

Hatásmechanizmus

A dabrafenib egy RAF-kinázgátló. A BRAF onkogén mutációi a RAS/RAF/MEK/ERK jelátviteli út konstitutív aktiválódásához vezetnek. BRAF-mutációkat nagy gyakorisággal észleltek specifikus ráktípusoknál, köztük a melanoma esetek kb. 50%-ánál. A leggyakrabban megfigyelt BRAF-mutáció a V600E, amely a melanoma esetekben előforduló BRAF-mutációk kb. 90%-áért felelős.

A biokémiai vizsgálatokból származó preklinikai adatok azt igazolták, hogy a dabrafenib a BRAF-kinázokat a 600-as kodon mutációk aktiválásával gátolja (5. táblázat).

5. táblázat A dabrafenib kinázgátló aktivitása különböző RAF-kinázok esetén

Kináz	Gátlókoncentráció (IC ₅₀) (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

A dabrafenib *in vitro* és állatkísérletes modellekben elnyomja a downstream farmakokinetikai biomarker (foszforilált ERK) működését, és gátolja a BRAF V600 mutációt hordozó melanoma sejtvonalak növekedését.

Olyan betegeknél, akik BRAF V600 mutációpozitív melanomában szenvednek, a dabrafenib alkalmazása a kiindulási értékhez képest a tumor foszforilált ERK gátlását eredményezte.

Trametinibbel való kombináció

A trametinib egy reverzibilis, nagymértékben szelektív, allosztérikus mitogénaktivált extracelluláris szignálszabályozott kináz 1- (MEK1) és MEK2-aktiváció-, valamint kinázaktivitás-gátló hatóanyag. A MEK-fehérjék az extracelluláris szignálregulált kináz (ERK) jelátviteli út összetevői.

Ilymódon a trametinib és a dabrafenib ezen a jelátviteli úton két kináz enzimet (MEK és RAF) gátolnak, és ezáltal ez a kombináció a jelátviteli út egyidejű gátlását eredményezi. A dabrafenib és a trametinib kombinációja *in vitro* tumor-ellenes aktivitást mutat a BRAF V600 mutációpozitív melanoma sejtvonalakban és *in vivo* késlelteti a rezisztencia kialakulását a BRAF V600 mutációpozitív melanoma xenograftokban.

A BRAF mutációstátusz meghatározása

Az önmagában vagy trametinibbel kombinált dabrafenib szedése előtt a betegeknél a daganatban egy validált teszttel igazolt BRAF V600 mutációval kell rendelkezniük. A II. és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a beválogathatóságra való szűréshez központi BRAF V600 mutáció vizsgálat volt szükséges, amelyhez a legfrissebb rendelkezésre álló daganatmintán végeztek BRAF mutáció-meghatározásokat. Egy, csak a vizsgálatok céljára alkalmazott meghatározási módszerrel (investigational use only assay, IUO) elemezték a primer daganatokból vagy a metasztázisokból származó mintákat. Az IUO egy allélspecifikus polimeráz láncreakció (PCR) vizsgálat, amelyet formalinnal fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) tumorszövetből kivont DNS-en végeztek. A vizsgálatot specifikusan arra tervezték, hogy differenciáljon a V600E és a V600K mutációk között. Csak BRAF V600E vagy V600K mutációpozitív daganatos betegek voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre.

Ezt követően minden beteg mintáit újból bevizsgálták a CE jelzéssel rendelkező bioMerieux (bMx) ThxID validált BRAF módszerrel. A bMx ThxID BRAF vizsgálat egy allélspecifikus PCR eljárás, amelyet FFPE tumorszövetből kivont DNS-en végeznek. A vizsgálatot úgy tervezték, hogy nagy érzékenységgel észlelje a BRAF V600E és V600K mutációkat (egészen 5%-nyi V600E és V600K szekvenciáig vad típusú szekvencia mátrixban, FFPE-szövetből kivont DNS felhasználásával). Retrospektív, kétirányú Sanger szekvencia analízissel végzett nem klinikai és klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a teszt alacsonyabb érzékenységgel a kevésbé gyakori BRAF V600D és a V600E/K601E mutációt is észleli. A nem klinikai és klinikai vizsgálatokban (N = 876) azoknál a mintáknál, amelyek mutációpozitívak voltak a ThxID BRAF vizsgálatban és azt követően szekvenálták azokat a referencia módszerrel, a BRAF vizsgálat specificitása 94% volt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nem reszekálható vagy metasztatizáló melanoma

- Dabrafenib-trametinib-kombináció

Korábban kezelésben nem részesült betegek

A dabrafenibbel (naponta kétszer 150 mg) kombinált trametinib ajánlott dózisének (naponta egyszer 2 mg) hatásosságát és biztonságosságát BRAF V600 mutációt hordozó irresektábilis vagy metasztatizáló felnőttek kezelésében két III. fázisú klinikai vizsgálatban és egy támogató I/II. fázisú vizsgálatban tanulmányozták.

MEK115306 (COMBI-d):

A MEK115306 vizsgálat egy III. fázisú randomizált, kettős vak vizsgálat volt, amely a dabrafenib és trametinib kombinációt hasonlította össze dabrafenibbel és placebóval BRAF V600E/K mutációpozitív irresektábilis (IIIC stádiumú) vagy metasztatizáló (IV stádiumú) cután melanómás betegek első vonalbeli kezelésében. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival - PFS), míg egy kulcsfontosságú másodlagos végpontja a teljes túlélési idő (overall survival - OS) volt. A betegeket a laktát-dehidrogenáz (LDH)-szint (a normálérték felső határánál (upper limit of normal - ULN) nagyobb, illetve azzal egyenlő vagy kisebb), valamint a BRAF-mutáció (V600E versus V600K) alapján stratifikálták.

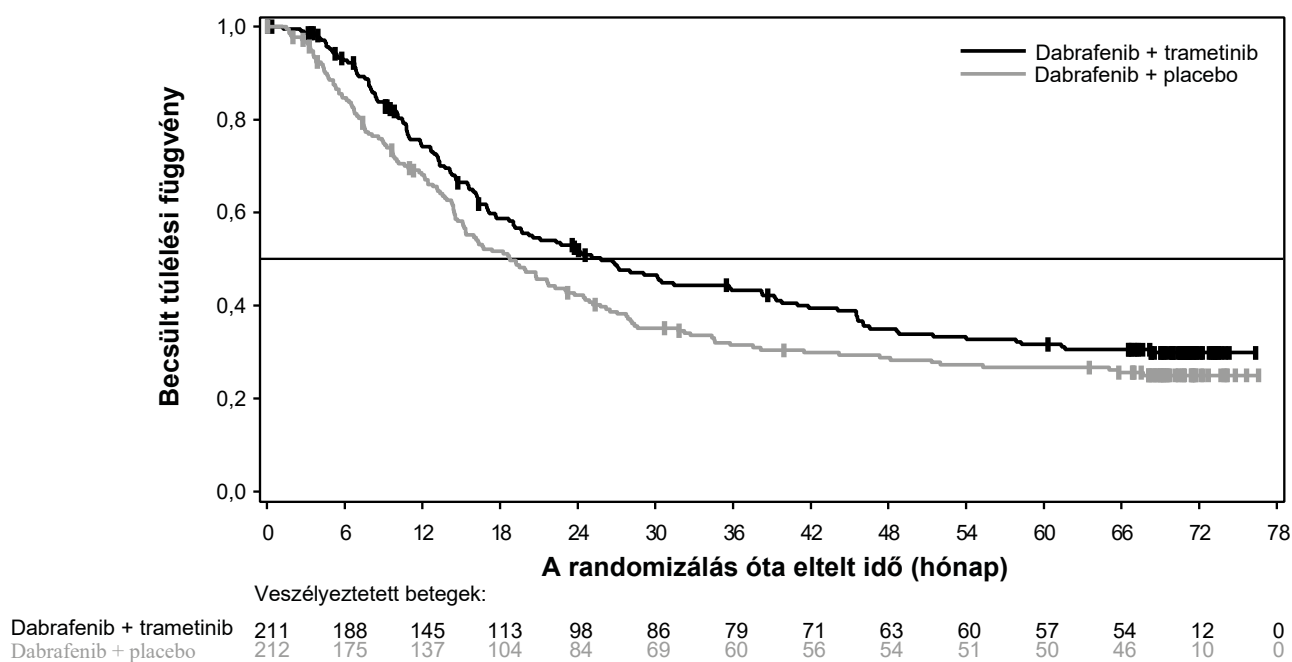
Összesen 423 beteget randomizáltak 1:1 arányban vagy a kombinációra (N = 211) vagy dabrafenibre (N = 212). A betegek többsége fehér bőrű (>99%) és férfi (53%) volt; életkoruk medián értéke 56 év (28% volt 65 éves vagy idősebb). A betegek többségének (67%) IVM1c stádiumú betegsége volt. A többség (65%) LDH-szintje nem volt magasabb, mint a normálérték felső határa, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítmény státuszuk 0 (72%) volt, és viscerális betegség állt fenn (73%) a vizsgálat megkezdésének időpontjában. A betegek többségének (85%) BRAF V600E mutációja volt. Az agyi metasztatizálással rendelkezőket nem vonták be a vizsgálatba.

A medián teljes túlélést, valamint az 1 éves, 2 éves, 3 éves, 4 éves és 5 éves túlélés arányát a 6. táblázat mutatja be. A teljes túlélésnek az 5. évben végzett elemzésében a medián teljes túlélés a kombinációs csoportban körülbelül 7 hónappal volt hosszabb, mint dabrafenib-monoterápia esetén (25,8 hónap illetve 18,7 hónap), az 5 éves túlélés aránya pedig a kombinációval 32%, míg dabrafenib-monoterápiával 27% volt (6. táblázat, 1. ábra). Úgy tűnik, hogy a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje stabilizálódik a 3. és az 5. év között (lásd 1. ábra). Az 5 éves teljes túlélés aránya a kombinációs csoportban 40% (95%-os CI: 31,2; 48,4), a dabrafenib monoterápiás csoportban pedig 33% (95%-os CI: 25,0; 41,0) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje normális volt, míg ugyanez a kombinációs csoportban 16% (95%-os CI: 8,4; 26,0), a dabrafenib monoterápiás csoportban pedig 14% (95%-os CI: 6,8; 23,1) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje emelkedett volt.

6. táblázat A teljes túlélés eredményei a MEK115306 (COMBI-d) vizsgálatban

	A teljes túlélés elemzése (az adatok lezárása: 2015. jan. 12.)		A teljes túlélés 5 éves elemzése (az adatok lezárása: 2018. dec. 10.)	
	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)	Dabrafenib + placebo (n = 212)
A betegek száma				
Meghaltak (esemény), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Az átlagos túlélésre (OS-re) vonatkozó becslések (hónap)				
Medián (95%-os CI)	25,1 (19,2, NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
p-érték	0,011		NA	
Becsült teljes túlélés, % (95%-os CI)	Dabrafenib + trametinib (n = 211)		Dabrafenib + placebo (n = 212)	
1 év után	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
2 év után	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
3 év után	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
4 év után	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
5 év után	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Nem teljesült, NA = Nem értelmezhető				

1. ábra Kaplan-Meier-féle teljes túlélés görbe a MEK115306 vizsgálatban (ITT populáció)



A progressziómentes túlélés elsődleges végpontjának javulása az 5 éves időtartam során fennmaradt a kombinációs csoportban, a dabrafenib-monoterápiával összehasonlítva. A teljes válaszadási arány (ORR) javulását és a terápiás válasz hosszabb időtartamát (DoR) is megfigyelték a kombinációs csoportban, dabrafenib-monoterápiával összehasonlítva (7. táblázat).

7. táblázat A MEK115306 (COMBI-d) vizsgálat hatásossági eredmények

	Elsődleges elemzés (az adatok lezárása: 2013. aug. 26.)		Frissített elemzés (az adatok lezárása: 2015. jan. 12.)		5 éves elemzés (az adatok lezárása: 2018. dec. 10.)	
Végpont	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)	Dabrafenib + Trametinib (n = 211)	Dabrafenib + Placebo (n = 212)
PFS^a						
Progresszív betegség vagy halálozás, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medián PFS érték (hónap) (95%-os 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)
Relatív hazard (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-érték	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95%-os 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)
ORR különbség (95%-os CI)	15 ^c (5,9; 24,5)		15 ^c (6,0; 24,5)		NA	
P-érték	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (hónapok) Medián érték (95%-os 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 – Progressziómentes túlélési idő (a vizsgáló által értékelve) b – Általános terápiás válaszarány = Teljes válasz + Részleges válasz c – A terápiás válasz időtartama d – A jelentés időpontjában a vizsgálok által értékelt terápiás válaszok többsége (≥ 59%) még fennállt e – az ORR különbséget a nem kerekített ORR értékek alapján számították f – Nem volt előre tervezett frissített elemzés, és a p-értéket nem korrigálták többszörös vizsgálathoz NR = Nem teljesült NA = Nem értelmezhető						

MEK116513 (COMBI-v):

A MEK116513 vizsgálat egy kétkaros, randomizált, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat volt, amely a dabrafenib és trametinib kombinált kezelést hasonlította össze vemurafenib-monoterápiával BRAF V600 mutációpozitív, irrezekábilis vagy metasztatizos melanomás betegek kezelésében. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS), kulcsfontosságú másodlagos végpontja a progressziómentes túlélés volt. A betegeket a laktát-dehidrogenáz (LDH)-szint (a normáltartomány felső határértékénél (ULN) nagyobb, illetve azzal egyenlő vagy kisebb), valamint a BRAF-mutáció (V600E versus V600K) alapján csoportosították.

Összesen 704 beteget randomizáltak 1:1 arányban a kombinációs, illetve a vemurafenib csoportba. A betegek többsége fehér bőrű (>96%) és férfi (55%) volt; életkoruk medián értéke 55 év (24% volt 65 éves vagy idősebb). A betegek többségének (összesen 61%) IVM1c stádiumú betegsége volt. A többség (67%) LDH szintje az azonos vagy kisebb volt, mint az ULN, ECOG teljesítmény státuszuk 0 (70%) volt, és visceralis betegség állt fenn (78%) a kiindulási időpontban. Összességében a betegek 54%-ánál kevesebb, mint 3 lokalizációban volt jelen a betegség a kiindulási időpontban. A betegek többségének (89%) BRAF V600E mutációpozitív melanómája volt. Az agyi metasztatissal rendelkezőket nem vonták be a vizsgálatba.

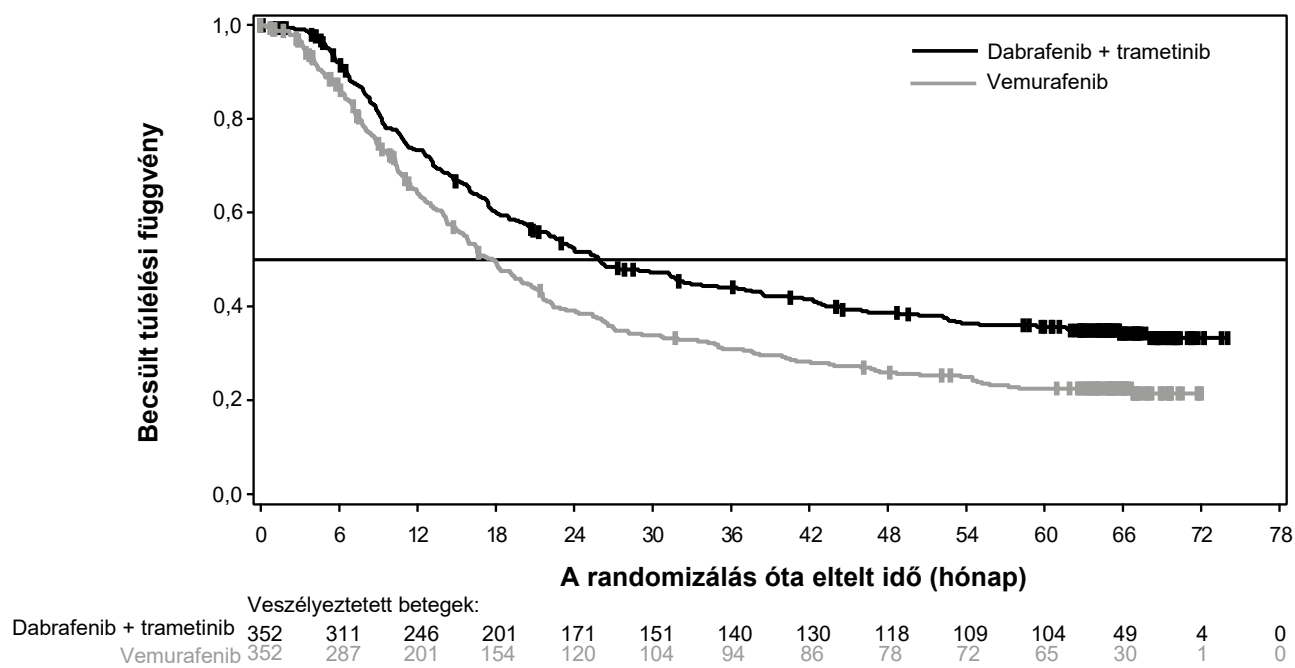
A medián teljes túlélést, valamint az 1 éves, 2 éves, 3 éves, 4 éves és 5 éves túlélés arányát a 8. táblázat mutatja be. A teljes túlélésnek az 5. évben végzett elemzésében a medián teljes túlélés a kombinációs csoportban körülbelül 8 hónappal volt hosszabb, mint a medián teljes túlélés

vemurafenib-monoterápia esetén (26,0 hónap illetve 17,8 hónap), az 5 éves túlélés aránya pedig a kombinációval 36%, míg vemurafenib-monoterápiával 23% volt (8. táblázat, 2. ábra). Úgy tűnik, hogy a teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje stabilizálódik a 3. és az 5. év között (lásd 2. ábra). Az 5 éves teljes túlélés aránya a kombinációs csoportban 46% (95%-os CI: 38,8; 52,0), a vemurafenib monoterápiás csoportban pedig 28% (95%-os CI: 22,5; 34,6) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje normális volt, míg ugyanez a kombinációs csoportban 16% (95%-os CI: 9,3; 23,3), a vemurafenib monoterápiás csoportban pedig 10% (95%-os CI: 5,1; 17,4) volt azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási laktát-dehidrogenáz-szintje emelkedett volt.

8. táblázat A teljes túlélés eredményei a MEK116513 (COMBI-v) vizsgálatban

A teljes túlélés elemzése (az adatok lezárása: 2015. márc. 13.)		A teljes túlélés 5 éves elemzése (az adatok lezárása: 2018. okt. 8.)		
Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	
A betegek száma				
Meghaltak (esemény), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Az átlagos túlélésre (OS-re) vonatkozó becslések (hónap)				
Medián (95%-os CI)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Korrigált relatív hazárd (95%-os CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-érték	< 0,001		NA	
Becsült teljes túlélés, % (95%-os CI)	Dabrafenib + trametinib (n = 352)		Vemurafenib (n = 352)	
1 év után	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
2 év után	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
3 év után	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
4 év után	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
5 év után	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
NR = Nem teljesült, NA = Nem értelmezhető				

2. ábra Kaplan-Meier-féle teljes túlélés görbe a MEK116513 vizsgálatban



A progressziómentes túlélés másodlagos végpontjának javulása az 5 éves időtartam során fennmaradt a kombinációs csoportban, a vemurafenib-monoterápiával összehasonlítva. Az ORR javulását és a terápiás válasz hosszabb időtartamát (DoR) is megfigyelték a kombinációs csoportban, vemurafenib-monoterápiával összehasonlítva (9. táblázat).

9. táblázat A MEK116513 (COMBI-v) vizsgálat hatásossági eredményei

	Elsődleges elemzés (az adatok lezárása: 2014. ápr. 17.)		5 éves elemzés (az adatok lezárása: 2018. okt. 08.)	
Végpont	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)	Dabrafenib + Trametinib (n = 352)	Vemurafenib (n = 352)
PFS^a				
Progrediáló betegség vagy halál, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS medián érték (hónapok) (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)
Relatív hazard (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-érték	<0,001		NA	
ORR^b % (95 % CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR különbség (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-érték	0,0005		NA	
DoR^c (hónapok)				
Medián érték (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 – Progressziómentes túlélési idő (a vizsgálat által értékelve) ^b – Általános terápiás válaszarány = Teljes válasz + Részleges válasz ^c – A terápiás válasz időtartama ^d – A jelentés időpontjában a vizsgálatok által értékelt terápiás válaszok többsége (dabrafenib + trametinib esetén 59%, vemurafenib esetén 42%) még fennállt NR = Nem teljesült NA = Nem értelmezhető				

Korábbi BRAF-gátló kezelés

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a trametinibet dabrafenibbel kombinációban szedő olyan betegekről, akiknek a betegsége a korábbi BRAF-gátló kezelés során progrediált.

A BR113220 vizsgálat B része tartalmazott egy 26 betegből álló kohorszt, akiknek a betegsége progressziót mutatott a BRAF-gátló kezelés mellett. A naponta egyszer 2 mg trametinib és naponta kétszer 150 mg dabrafenib kombináció korlátozott klinikai aktivitást mutatott a BRAF-gátló kezelés mellett progrediáló betegeknél. A vizsgálatok által értékelt igazolt terápiás válaszarány 15% (95 % CI: 4,4; 34,9), míg a medián progressziómentes túlélés 3,6 hónap (95%-os CI: 1,9; 5,2) volt. Hasonló eredményeket figyeltek meg annál a 45 betegnél, akiket dabrafenib-monoterápiáról naponta egyszer 2 mg trametinib és naponta kétszer 150 mg dabrafenib kombinált kezelésre állítottak át ennek a vizsgálatnak a C részében. Ezeknél a betegeknél 13%-os (95 % CI: 5,0; 27,0) igazolt terápiás válaszarányt észleltek, 3,6 hónapos (95 % CI: 2, 4) progressziómentes túlélés medián értékkel.

Agyi áttétes betegek

A dabrafenib és trametinib kombináció hatásosságát és biztonságosságát BRAF-mutációpozitív melanomában szenvedő, agyi áttétes betegek esetében egy randomizálás nélküli, nyílt, multicentrikus, II. fázisú vizsgálatban (COMBI-MB vizsgálat) értékelték. Összesen 125 beteget vontak be négy kohorszba.

- A kohorsz: BRAF V600E mutáns melanomában szenvedő és tünetmentes agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban nem részesült, 0 vagy 1 ECOG teljesítménystátuszú betegek

- B kohorsz: BRAF V600E mutáns melanómában szenvedő és tünetmentes agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban részesült, 0 vagy 1 ECOG teljesítménystátuszú betegek
- C kohorsz: BRAF V600D/K/R mutáns melanómában szenvedő és tünetmentes agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban részesült vagy nem részesült, 0 vagy 1 ECOG teljesítménystátuszú betegek
- D kohorsz: BRAF V600D/E/K/R mutáns melanómában szenvedő és tüneteket okozó agyi áttétekkel rendelkező, az agyi régióra irányuló lokális terápiában korábban részesült vagy nem részesült, 0 vagy 1 vagy 2 ECOG teljesítménystátuszú betegek

A vizsgálat elsődleges végpontja az intracranialis válasz volt az A kohorszban, amely definíció szerint azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a vizsgálóorvos a módosított Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) (válaszértékelési kritériumok szolid tumorok esetében)

1.1. verziója alapján végzett értékeléssel megerősítette az intracranialis választ. A vizsgálat másodlagos végpontjai a vizsgálóorvos által értékelt intracranialis válasz a B, C és D kohorszokban voltak. A széles 95%-os CI által jelzett kis mintanagyság miatt a B, C és D kohorszokban kapott eredmények körültekintéssel értelmezendők. A hatásossági eredményeket a 10. táblázat foglalja össze.

10. táblázat Hatásossági adatok a vizsgálóorvos értékelése szerint, a COMBI-MB vizsgálatban

Végpontok/értékelés	Az összes kezelt beteget magában foglaló populáció			
	A kohorsz N=76	B kohorsz N=16	C kohorsz N=16	D kohorsz N=17
Intracranialis válaszarány, % (95%-os CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Az intracranialis válaszarány időtartama, medián, hónap (95%-os 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)
Teljes válaszarány, % (95%-os CI)				
	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Progressziómentes túlélés, medián, hónap (95%-os 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)
Teljes túlélés, medián, hónap (95%-os 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 = konfidencia intervallum, NR = nem teljesült				

• Dabrafenib-monoterápia

A dabrafenib hatásosságát a BRAF V600 mutációpozitív, nem reszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő felnőtt betegeken 3 klinikai vizsgálatban (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] és BRF113710 [BREAK-2]) értékelték, amelyekben BRAF V600E és/vagy V600K mutációval rendelkező betegek vettek részt.

Összesen ezekben a klinikai vizsgálatokban 402, BRAF V600E mutációval rendelkező és 49, BRAF V600K mutációval rendelkező beteg vett részt. A V600E-n kívüli BRAF-mutációk által okozott melanómában szenvedő betegeket kizárták a megerősítő klinikai vizsgálatból, és a V600K mutációt hordozó betegek esetében az egy karú klinikai vizsgálatokban az aktivitás alacsonyabb volt, mint amit a V600E tumoroknál észleltek.

A BRAF V600 mutációpozitív melanomás betegek közül csak a V600E és V600K típusúak esetén állnak rendelkezésre adatok. A dabrafenib hatásosságát korábban már proteinkináz-gátlóval kezelt betegeken nem vizsgálták.

Korábban még nem kezelt betegek (a III. fázisú [BREAK-3] vizsgálat eredményei)

A dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban [BREAK-3] értékelték, amely a dabrafenibet dakarbazinnal (DTIC) hasonlította össze korábban kezeletlen, BRAF V600E mutációpozitív, előrehaladott (nem reszekábilis, III. stádiumú) vagy metasztatikus (IV. stádiumú) melanomában. A V600E-n kívüli BRAF-mutációk által okozott melanomában szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból.

E vizsgálat elsődleges célkitűzése az volt, hogy értékelje a dabrafenib DTIC-hez viszonyított hatásosságát a progressziómentes túlélés esetén PFS, a vizsgálatot végző orvos értékelése alapján. A DTIC-kar betegeinek lehetővé tették, hogy a kezdeti progresszió független radiológiai vizsgálattal való megerősítését követően átkerüljenek a dabrafenib-karra. A két kezelési csoport kiindulási jellemzői hasonlóak voltak. A betegek 60%-a volt férfi és 99,6%-uk a kaukázusi rasszhoz tartozott: életkoruk medián értéke 52 év volt; a betegek 21%-a volt 65 éves vagy idősebb, 98,4%-uk 0-ás vagy 1-es ECOG státuszú volt, 97%-uk pedig metasztatikus betegségben szenvedett.

Az előre tervezett, 2011. december 19-i adatzárási időponttal végzett analízisben szignifikáns javulást értek el a progressziómentes túlélés primer végpontban (HR = 0,30; 95%-os CI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). A primer analízis és a 6 hónapos további követéses vizsgálati adatokkal végzett post-hoc analízis eredményeit a 11. táblázat foglalja össze. Egy későbbi, 2012. december 18-i adatzárási időponttal készült post-hoc analízisből származó teljes túlélés (OS) adatokat az 3. ábra mutatja.

11. táblázat Hatásosság korábban nem kezelt betegeknél (BREAK-3 vizsgálat, 2012. június 25.)

	2011. december 19-i adatok		2012. június 25-i adatok	
	Dabrafenib N = 187	DTIC N = 63	Dabrafenib N = 187	DTIC N = 63
Progressziómentes túlélés				
Medián, hónap (95%-os 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%-os CI)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Összesített terápiás válasz ^a				
% (95%-os CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
A terápiás válasz időtartama				
Medián, hónap (95%-os 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)
Rövidítések: CI: konfidencia intervallum; DTIC: dakarbazin; HR: relatív hazard; NR: nem elérve (not reached)				
^a Definíció: teljes + részleges terápiás válasz.				

A 2012. június 25-i adatlezárási időpont mellett a 63, DTIC-csoportba randomizált beteg közül 35 (55,6%) került át a dabrafenib csoportba, és a dabrafenib csoportba randomizált betegek közül 63%, míg a DTIC-csoportba randomizáltak közül 79% esetében következett be progresszió vagy halálozás. A progressziómentes túlélés medián értéke a karváltást követően 4,4 hónap volt.

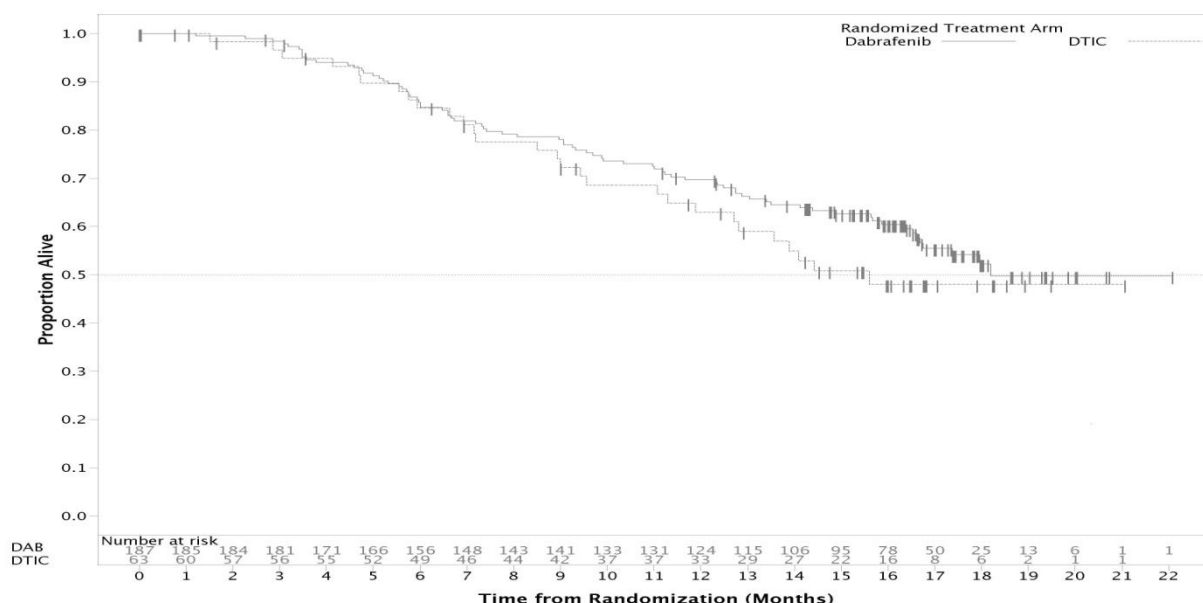
12. táblázat A primer és a post-hoc analízisből származó túlélési adatok

Adatlezárási időpont	Kezelés	Halálozások száma (%)	Relatív hazard (95%-os CI)
2011. december 19.	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11%)	
2012. június 25.	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29%)	
2012 december 18.	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42%)	

^(a) A betegeket nem cenzorálták a karváltás időpontjában

Egy 2012. december 18-i adatlezárási időponttal végzett post-hoc analízisből származó teljes túlélési (OS) adatok 63%-os 12 hónapos teljes túlélési rátát mutattak a DTIC-kar és 70%-os túlélési rátát a dabrafenib-kar esetében.

3. ábra A teljes túlélés Kaplan-Meier görbéi (BREAK-3) (2012. december 18.)



Agyi metasztázisos betegek (a II. fázisú [BREAK-MB] vizsgálat eredményei)

A BREAK-MB egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, két kohorszos, II. fázisú vizsgálat volt, amelyet a dabrafenib-kezelésre adott intracranialis terápiás válasz értékelésére terveztek, szövettanilag megerősített (IV. stádiumú), BRAF-mutációpozitív (V600E vagy V600K) melanoma agyi áttétet adó eseteiben. A betegeket az „A” kohorszba (agyi metasztázisra korábban helyi kezelést nem kapott betegek) vagy a „B” kohorszba (agyi metasztázisra korábban helyi kezelést kapott betegek) sorolták be.

A vizsgálat elsődleges végpontja az összesített intracranialis terápiás válasz (overall intracranial response rate, OIRR) volt a V600E betegcsoportban, a vizsgálatban résztvevő orvos értékelése alapján. A megerősített OIRR-t és egyéb hatásossági eredményeket a vizsgálatot végző orvosok értékelése alapján a 13. táblázat ismerteti.

13. táblázat Hatásossági adatok agyi áttétes betegeknél (BREAK-MB vizsgálat)

Az összes kezelt beteg populációja				
	BRAF V600E (primer)		BRAF V600K	
	„A” kohorsz N = 74	„B” kohorsz N = 65	„A” kohorsz N = 15	„B” kohorsz N = 18
Összesített intracranialis terápiás válasz % (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)
Az intracranialis terápiás válasz időtartama, medián, hónap (95%-os 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)
Összesített terápiás válasz, % (95%-os CI)^a				
	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
A terápiás válasz időtartama, medián, hónap (95%-os CI)				
	N = 28 5,1 (3,7, NR)	N = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N = 5 3,1 (2,8, NR)
Progressziómentes túlélés, medián, hónap (95%-os 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)
Teljes túlélés, medián, hónap (95%-os CI)				
Medián, hónap	7,6 (5,9, NR)	7,2 (5,9, NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5, NR)
Rövidítések: CI: konfidencia intervallum; NR: nem elérve (not reached); NA: nem releváns				
^a Megerősített terápiás válasz.				
^b Ezt a vizsgálatot arra tervezték, hogy alátámassza vagy elvesse az OIRR ≤10% nullhipotézist (korábbi eredmények alapján) az OIRR ≥ 30% alternatív hipotézissel szemben, BRAF V600E mutációpozitív betegeknél.				

A korábban kezelésben nem részesült vagy legalább egy korábbi szisztémás terápiával eredménytelenül kezelt betegek (a II. fázisú [BREAK-2] vizsgálat eredményei)

A BRF113710 (BREAK-2) egy multicentrikus, egy karú vizsgálat volt, amelyben 92 (IV. stádiumú), metasztatikus melanomás beteg vett részt, akik igazolt BRAF V600E vagy V600K mutációpozitív melanómában szenvedtek.

A vizsgálatot végző orvosok által értékelt, igazolt terápiás válaszarány a BRAF V600E metasztatikus melanomás betegeknél (N = 76) 6,5 hónapos medián értékű követési időszak alapján 59% volt (95%-os CI: 48,2; 70,3), és a terápiás válasz (DoR) időtartamának medián értéke 5,2 hónap volt (95%-os CI: 3,9, nem számítható). BRAF V600K-mutációpozitív, metasztatikus melanomás betegeknél (N = 16) a terápiás válaszarány 13% volt (95%-os CI: 0,0; 28,7) a terápiás válasz (DoR) 5,3 hónapos medián értéke mellett (95%-os CI: 3,7; 6,8). Bár a betegszám alacsony volt, a teljes túlélés medián értéke összhangban van azzal, amit a BRAF V600E mutációpozitív daganatos betegeknél észleltek.

III. stádiumú melanoma adjuváns kezelése

BRF115532 (COMBI-AD)

A trametinibbel kombinált dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettősvak, placebo-kontrollos vizsgálatban tanulmányozták III. stádiumú (IIIA [nyirokcsomó metasztázis >1 mm], IIIB vagy IIIC stádiumú), BRAF V600 E/K mutációpozitív melanomás betegeknél, teljes reszekciót követően.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták 12 hónapig kombinált kezelést (naponta kétszer 150 mg dabrafenibet és naponta egyszer 2 mg trametinibet), illetve két placebót kapó csoportba. Beválogatási kritérium volt a randomizálást megelőző 12 héten belül elvégzett melanoma teljes reszekció teljes lymphadenectomiával. Nem volt megengedett semmilyen előzetes szisztémás daganattelenes kezelés (a sugárkezelést is beleértve). A korábban daganatos betegségben szenvedő betegek legalább 5 évnyi tünetmentesség esetén beválogathatók voltak. Az igazoltan aktiváló RAS mutációt hordozó malignus betegségben szenvedőket BRAF mutációs státuszuk (V600E versus V600K) és betegségük műtét előtti stádiuma alapján csoportosították az American Joint Committee on Cancer (AJCC 7.) Melanoma

Staging System klasszifikációt használva (a III. stádium alstádiumai szerint, amelyek különböző nyirokcsomó érintettséggel, primer tumormérettel és kifeléelyesedéssel jellemezhetők). Elsődleges végpontként a vizsgáló által értékelt relapszusmentes túlélési idő (relapse-free survival – RFS) szolgált, amely definíciója szerint a randomizálástól a betegség kiújulásáig vagy a bármely okból bekövetkező halálozásig terjedő időtartam. Az első két évben 3 havonta, majd ezt követően 6 havonta végezték a daganat radiológiai vizsgálatát mindaddig, amíg az első relapszust nem észlelték. A másodlagos végpontok közé tartozott a teljes túlélés (overall survival – OS, amely kulcsfontosságú másodlagos végpont volt), a relapszusmentesség (freedom from relapse – FFR), valamint a távoli metasztázis-mentes túlélés (distant metastasis-free survival – DMFS).

Összesen 870 beteget randomizáltak a kombinált kezelést (n = 438), illetve a placebo-kezelést kapó csoportba (n = 432). A legtöbb beteg (99%) fehér bőrű és férfi volt (55%), 51 éves medián életkorral (18% volt 65 éves vagy idősebb). A vizsgálat kiterjedt a III. stádium összes alstádiumába tartozó betegre, közülük 18%-nál csak mikroszkóppal diagnosztizálható nyirokcsomó érintettséget figyeltek meg, és nem állt fenn a primer tumor kifeléelyesedése. A betegek többségénél (91%) jelen volt a BRAF V600E mutáció.

A medián követési időtartam az elsődleges elemzéskor 2,83 év volt a dabrafenib-trametinib kombinációt szedő, illetve 2,75 év a placebót szedő vizsgálati karban.

Az RFS primer analízisének eredményeit a 14. táblázat mutatja. A vizsgálat statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott ki a két vizsgálati kar között a vizsgáló által értékelt RFS elsődleges végpontban. A placebokaron a medián RFS-érték 16,6 hónap volt, míg a kombinált kezelést kapó karon még nem került elérésre (HR: 0,47; 95%-os konfidencia intervallum: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Az RFS megfigyelt kedvező változását konzisztensen igazolták az összes beteg-alcsoportban, beleértve az életkort, a nemet és a rasszot is. Az eredmények a betegség stádiuma és a BRAF V600 mutáció típusa szerinti csoportosítási paraméterek tekintetében is konzisztensek voltak.

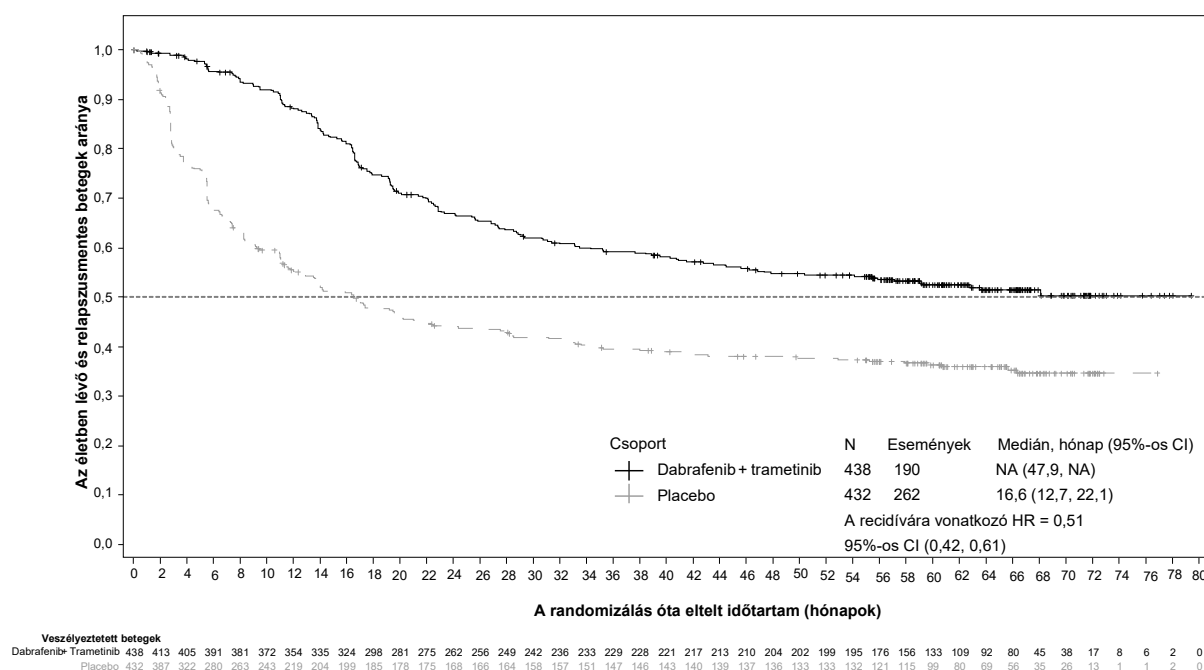
14. táblázat A vizsgáló által értékelt RFS eredmények a BRF115532 vizsgálatban (COMBI-AD elsődleges elemzés)

RFS parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Események száma, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Kiújulás	163 (37%)	247 (57%)
Relapszus távoli metasztázissal	103 (24%)	133 (31%)
Halálozás	3 (<1%)	1 (<1%)
Medián időtartam (hónap)	NB	16,6
(95%-os CI)	(44,5, NB)	(12,7, 22,1)
Relatív hazard ^[1]	0,47	
(95%-os CI)	(0,39, 0,58)	
p-value ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
1 éves ráta (95%-os CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2 éves ráta (95%-os CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3 éves ráta (95%-os CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] A Relatív hazard-ot a stratifikált Pike modellből nyerték.
^[2] A P-értéket a kétoldali stratifikált log-rang-próbából nyerték (a stratifikációs faktorok közé tartozott a betegség stádiuma – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – és a BRAF V600 mutáció típusa – V600E vs. V600K)
NB = nem becsülhető

A legfrissebb adatok alapján további 29 hónap követési időtartam után az első vizsgálatához viszonyítva (minimum 59 hónap követési időtartammal) az RFS előny megtartott volt, a becsült relatív hazard értéke 0,51 (95%-os CI: 0,42; 0,61) volt (4. ábra). Az 5 éves RFS ráta 52% (95%-os CI: 48, 58) volt a kombinált kezelést kapó karon, míg 36% (95%-os CI: 32, 41) volt a placebokaron.

4. ábra A BRF115532 vizsgálat (beválogatás szerinti populáció, frissített adatok) Kaplan-Meier RFS görbéi



Az OS záró elemzésekor a követés medián időtartama 8,3 év volt a kombinációs karon és 6,9 év volt a placebokaron. Az OS tekintetében megfigyelt különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (HR: 0,80; 95%-os CI: 0,62, 1,01), a kombinációs karon 125 esemény (29%), a placebokaron 136 esemény (31%) következett be. Az 5 éves OS becsült aránya 79% volt a kombinációs karon és 70% volt a placebokaron, míg a 10 éves OS becsült aránya 66% volt a kombinációs karon és 63% volt a placebokaron.

Nem kissejtes tüdőcarcinoma

BRF113928 vizsgálat

A trametinibbel kombinált dabrafenib hatásosságát és biztonságosságát egy II. fázisú, három kohorszos, multicentrikus, nem randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, amelybe IV. stádiumú, BRAF V600 mutációt hordozó, nem kissejtes tüdőcarcinomás betegeket vontak be. Az elsődleges végpont a teljes válaszadási arány volt, a RECIST 1.1 válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél alapján, a vizsgálatot végző által értékelve. A másodlagos végpontok közé tartozott a válaszreakció időtartama, a progressziómentes túlélés, a teljes túlélés, a biztonságosság és a populációs farmakokinetikai tulajdonságok. A teljes válaszadási arányt, a válaszreakció időtartamát és a progressziómentes túlélést egy független felülvizsgáló bizottság (IRC) is értékelte egy szenzitivitási analízis során.

A kohorszokat egymást követően vonták be:

- A kohorsz: Monoterápia (naponta kétszer 150 mg dabrafenib), 84 bevont beteg. 78 beteg korábban kapott már szisztémás kezelést a metasztatizáló betegségére.
- B kohorsz: Kombinált kezelés (naponta kétszer 150 mg dabrafenib és naponta egyszer 2 mg trametinib), 59 bevont beteg. 57 beteg korábban kapott már 1 - 3 vonal szisztémás kezelést a metasztatizáló betegségére. 2 beteg nem kapott korábban szisztémás kezelést, és be lettek vonva a C kohorszba bevont betegek analízisébe.
- C kohorsz: Kombinált kezelés (naponta kétszer 150 mg dabrafenib és naponta egyszer 2 mg trametinib), 34 beteg. Minden beteg elsővonalbeli kezelésként kapta a vizsgálati gyógyszert, metasztatizáló betegségére.

Azon 93 beteg közül, akiket a kombinált kezelés B és C kohorszába vontak be, a legtöbb beteg fehér bőrű volt (>90%), a nők és férfiak aránya hasonló volt (54% versus 46%), a medián életkor 64 év volt a második vagy magasabb vonalbeli kezelésekre, és 68 év volt az első vonalbeli kezelést kapó betegek esetén. A kombinált kezelés kezelt kohorszába bevont legtöbb beteg (94%) ECOG teljesítmény státusza 0 vagy 1 volt. 26 (28%) soha nem dohányzott. A betegek többségének nem laphám hisztológiája volt. A korábban már kezelt populációban 38 beteg (67%) kapott egy vonal szisztémás, daganatellenes kezelést a metasztatizáló betegségére.

Az elsődleges elemzés időpontjában a vizsgálatot végző által értékelt teljes válaszadási arány mint elsődleges végpont első vonalba tartozó populációban 61,1% (95%-os CI, 43,5%, 76,9%), és a korábban már kezelt populáció esetén 66,7% (95%-os CI, 52,9%, 78,6%) volt. Ezek teljesítették a statisztikai szignifikancia szintjét, cáfolták a null-hipotézist, mely szerint a trametinibbel kombinált dabrafenib esetén a teljes válaszadási arány ebben a nem kissejtes tüdőcarcinomás populációban kisebb mint 30%, vagy azzal egyenlő. A független felülvizsgáló bizottság által értékelt teljes válaszadási arány eredmények összhangban voltak a vizsgálatot végzők értékelésének eredményeivel. A trametinibbel adott kombináció hatásossága jobb volt, amikor az A kohorszban adott dabrafenib-monoterápiával indirekt módon hasonlították össze. A 15. táblázat a hatásosság záró értékelését mutatja be, amelyre 5 évvel az utolsó résztvevő első dózisének beadása után került sor.

15. táblázat A hatásosság összefoglalása a kombinált kezelést kapó kohorszban, a vizsgálatot végző és a független radiológiai felülvizsgálatot végzők véleménye alapján

Végpont	Analízis	1. vonalbeli kombináció N = 36 ¹	2+ vonalbeli kombináció N = 57 ¹
Teljes, igazolt válaszreakció, n (%) (95%-os CI)	A vizsgálatot végző szerint A független felülvizsgáló bizottság szerint	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)
A válaszreakció medián időtartama Hónapok (95%-os CI)	A vizsgálatot végző szerint A független felülvizsgáló bizottság szerint	10,2 (8,3; 15,2) 15,2 (7,8; 23,5)	9,8 (6,9; 18,3) 12,6 (5,8; 26,2)
Medián PFS Hónapok (95%-os CI)	A vizsgálatot végző szerint A független felülvizsgáló bizottság szerint	10,8 (7,0; 14,5) 14,6 (7,0; 22,1)	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Medián OS Hónapok (95%-os CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ az adatok lezárása: 2021. január 7.

QT-megnyúlás

A legsúlyosabb, több mint 60 ezredmásodperces (ms) QTc-megnyúlást a dabrafenibbel kezelt betegek 3%-ánál észlelték (egy esetben ez 500 ms volt az integrált biztonságossági vizsgálati populációban). A MEK115306 III. fázisú vizsgálatban egyetlen, dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegnél sem figyelték meg a legsúlyosabb, >500 ms-os mértékű QTcB-megnyúlást; a QTcB-érték a betegek 1%-a (3/209) esetében emelkedett több mint 60 ms értékkel a kiindulási időponthoz képest. A MEK116513 III. fázisú vizsgálatban négy (1%), dabrafenibbel kombinált trametinibbel kezelt betegnél észlelték a QTcB 3. fokú (>500 ms) megnyúlását. Közülük két olyan beteg volt, akiknél a 3. fokú

QTcB-megnyúlás (>500 ms) mellett a kiindulási értékhez képest >60 ms-os emelkedés is bekövetkezett.

Egy kifejezetten ebből a célból végzett, többdózisú QT-vizsgálatban a dabrafenib QT-megnyúlásra gyakorolt lehetséges hatásait értékelték. A terápiás dózist meghaladó, 300 mg-os dabrafenib dózist alkalmaztak naponta kétszer, 32, BRAF V600 mutációpozitív daganatos betegnél. Nem figyelték meg a dabrafenib vagy a metabolitjainak a QTc-szakaszra gyakorolt, klinikailag számottevő hatását.

Egyéb vizsgálatok – a láz kezelésének elemzése

A CPDR001F2301 (COMBI-i) vizsgálat és a CDRB436F2410 (COMBI-Aplus) vizsgálat

Dabrafenib és trametinib kombinációs alkalmazása esetén lázat figyeltek meg a kezelt betegeknél. A kombinációs terápia első engedélyeztetési célú vizsgálataiban, amelyeket irreszekábilis vagy metasztatikus melanoma kezelésére (COMBI-d és COMBI-v; N=559 összesítve), illetve a melanoma adjuváns kezelésére (COMBI-AD, N=435) végeztek, csak a dabrafenib megszakítását javasolták pyrexia ($\geq 38,5$ °C-os láz) esetén. Két további vizsgálatban, amelyeket irreszekábilis vagy metasztatikus melanoma kezelésére (COMBI-i kontroll vizsgálati kar, N=264), valamint a melanoma adjuváns kezelésére (COMBI-Aplus, N=552) végeztek, mindkét készítmény alkalmazásának megszakítását tanácsolták akkor, amikor a beteg testhőmérséklete elérte vagy meghaladta a 38 °C-ot (COMBI-Aplus), illetve láz első tünetének fellépésekor (COMBI-i; a COMBI-Aplus-ban recidiváló láz esetén). A COMBI-i és a COMBI-Aplus vizsgálatok során alacsonyabb volt a 3-as/4-es fokozatú láz, a szövődmenyes láz, a súlyos lázzal járó, különösen fontos nemkívánatos események (adverse event of special interest; AESI) miatti hospitalizáció incidenciája, a lázas AESI-k fennállásának időtartama, valamint mindkét gyógyszer alkalmazásának lázas AESI-k miatti végleges abbahagyásának incidenciája (utóbbi csak adjuváns körülmények között), mint a COMBI-d, a COMBI-v és a COMBI-AD vizsgálatokban. A COMBI-Aplus vizsgálat elsődleges végpontjának elérésekor a 3-as/4-es fokozatú láz, a láz miatti hospitalizáció, vagy a kezelés láz miatti tartós abbahagyásának összesített aránya 8,0% (95%-os CI: 5,9; 10,6) volt, míg ugyanez 20,0% (95%-os CI: 16,3; 24,1) volt a historikus kontroll esetében (COMBI-AD).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a dabrafenib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően melanomában és szolid malignus tumoroknál (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A dabrafenib per os felszívódik és a maximális plazma csúcskoncentráció kialakulásához szükséges időtartam a bevételt követően 2 óra múlva alakul ki. A per os dabrafenib átlagos abszolút biohasznosulása 95%-os (90% CI: 81, 110%). A dabrafenib expozíció (C_{max} és AUC) egyszeri dózis bevitelét követően 12-300 mg között dózisarányos módon emelkedik, de az emelkedés mértéke naponta kétszeri, ismételt adagolás mellett a dózissal arányosnál alacsonyabb volt. Ismételt adagolás mellett csökkent expozíciót figyeltek meg, valószínűleg a saját metabolizmus indukciója miatt. A 18. napi/1. napi átlagos akkumulációs AUC arány 0,73 volt. Napi kétszer 150 mg beadását követően a C_{max} mértani átlaga 1 478 ng/ml, az AUC(0- τ) 4 341 ng*h/ml, és a dózis bevétele előtti koncentráció (C_{τ}) 26 ng/ml volt.

A dabrafenib kapszulák étellel történő adása az éhgyomorra történő bevitelhez képest csökkentette a biohasznosulást (a C_{max} 51%-kal, míg az AUC 31%-kal csökkent), és késleltette a felszívódást.

Eloszlás

A dabrafenib 99,7%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez. A dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogat mikrodózis intravénás beadását követően 46 liter.

Biotranszformáció

A dabrafenib metabolizmusa elsősorban a CYP2C8 és a CYP3A4 enzim közreműködésével történik, és hidroxidabrafenib keletkezik, amely tovább oxidálódik a CYP3A4-en karboxidabrafenibbé. A karboxidabrafenib nem enzimátikus folyamatban dezmetildabrafenibbé dekarboxilálódhat. A karboxidabrafenib kiválasztódik az epével és a vizelettel. Dezmetildabrafenib a bélben is képződhet, és újból felszívódhat. A dezmetildabrafenibet a CYP3A4 oxidációs metabolitokká alakítja át. A hidroxidabrafenib terminális felezési ideje 10 óra, ami ugyanolyan, mint az anyavegyületé, míg a karboxi- és a dezmetil-metabolitok esetében a felezési idő hosszabb (21-22 óra). A metabolit/anyavegyület AUC arányok átlagértéke ismételt dózisok esetén a hidroxidabrafenibnél 0,9, a karboxidabrafenibnél 11, míg a dezmetildabrafenibnél 0,7. Az expozíció, a relatív hatásosság és a farmakokinetikai tulajdonságok alapján feltehetően mind a hidroxidabrafenib, mind pedig a dezmetildabrafenib is hozzájárul a dabrafenib klinikai hatásosságához, míg a karboxidabrafenib aktivitása valószínűleg nem jelentős.

Gyógyszer-kölcsönhatások

Egyéb gyógyszerkészítmények hatása a dabrafenibra

A dabrafenib *in vitro* szubsztrátja a humán P-glikoproteinek (P-gp) és a humán BCRP-nek. Azonban ezen transzporterek minimális hatással vannak a dabrafenib orális biohasznulására és eliminációjára, illetve a klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatások kockázata, a P-gp és BCRP inhibitorokkal alacsony. Sem a dabrafenib, sem annak 3 fő metabolitja esetén nem igazolták, hogy *in vitro* P-gp-inhibitorok lennének.

A dabrafenib hatása egyéb gyógyszerkészítményekre

Noha a dabrafenib és annak metabolitjai, a hidroxidabrafenib, a karboxidabrafenib és a dezmetildabrafenib a humán szerves anion transzporter (OAT) 1 és OAT3 inhibitorai voltak *in vitro*, illetve megállapították, hogy a dabrafenib és annak dezmetil metabolitja a szerves kation transzporter 2 (OCT2) inhibitorai *in vitro*, a dabrafenib és annak metabolitjainak klinikai expozíciója alapján a gyógyszerkölcsönhatás kockázata minimális ezeknél a transzportereknél.

Elimináció

Egyszeri mikrodózis intravénás beadását követően a dabrafenib terminális felezési ideje 2,6 óra volt. A dabrafenib terminális felezési ideje egyszeri *per os* dózis bevitelét követően 8 óra volt a *per os* bevételt követő felszívódást korlátozó elimináció miatt (flip-flop farmakokinetika). Az iv. plazma clearance 12 l/h.

Egy *per os* dózis bevitelét követően a dabrafenib eliminációjának fő útját a metabolizmus jelenti, amely a CYP3A4 és a CYP2C8 enzimen zajlik. A dabrafenibből származó vegyületek elsősorban a széklettel ürülnek; a *per os* dózis 71%-át nyerték vissza a székletből. A dózisnak 23%-át nyerték vissza a vizeletből, csak metabolitok formájában.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

A populáció farmakokinetikai analízis azt mutatja, hogy az enyhén emelkedett bilirubin- és/vagy GOT-szintek a Nemzeti Rákkutató Intézet (National Institute of Cancer (NCI)) osztályozása szerint nem befolyásolják jelentős mértékben a dabrafenib *per os* clearance értékét. Ezen felül az enyhe fokú májkárosodás (a bilirubin- és az GOT-szint alapján definiálva) nem gyakorol jelentős hatást a dabrafenib metabolitok plazmakoncentrációira. Nem állnak rendelkezésre adatok a közepes, illetve súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekről. Mivel a dabrafenib és metabolitjai eliminációjának legfőbb útját a májban zajló metabolizmus és az epével történő kiválasztódás jelenti, a dabrafenibet óvatosan kell alkalmazni közepes, illetve súlyos fokú májkárosodás esetén (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

A populáció farmakokinetikai analízis arra utal, hogy az enyhe fokú vesekárosodás nem befolyásolja a dabrafenib per os clearance-ét. Bár csak korlátozott adatok állnak rendelkezésre közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegekről, ezek nem jeleznek klinikailag releváns hatást. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos fokú vesekárosodásban szenvedő betegekről (lásd 4.2 pont).

Idősek

A populáció farmakokinetikai analízis alapján az életkornak nincs jelentős hatása a dabrafenib farmakokinetikájára. A 75 éves és annál idősebb életkor szignifikáns előrejelzője volt a karboxi-dabrafenib és a dezmetil-dabrafenib plazmakoncentrációknak; a 75 éves vagy idősebb betegeknél a 75 évesnél fiatalabbakhoz képest ezek expozíciója 40%-kal nagyobb.

Testtömeg és nem

A populáció farmakokinetikai analízis alapján a nem és a testtömeg befolyásolja a dabrafenib per os clearance-ét; a testtömeg a per os dózis megoszlási térfogatára és megoszlási clearance-ére is hatással van. Ezeket a farmakokinetikai különbségeket nem tekintik klinikailag relevánsnak.

Rassz

A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a dabrafenib farmakokinetikai tulajdonságai között nincsenek jelentős különbségek az ázsiai és a fehér bőrű betegeknél. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a többi rassz dabrafenib farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatásáról.

Gyermekek és serdülők

A dabrafenib farmakokinetikai expozíciója serdülő betegeknél, a testtömeghez igazított dózis mellett, a felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dabrafenibbel nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat. A dabrafenib nem volt mutagén vagy klasztrogén *in vitro* vizsgálatokban baktériumokon és emlőssejt-tenyészetekben, továbbá egy *in vivo* rágcső microneucleus vizsgálatban.

Kombinált nőstény fertilitási, korai embrionális és embriofetális fejlődési vizsgálatokban patkányoknál a petefészek sárgatestek száma a 300 mg/ttkg/nap (az AUC alapján a humán klinikai expozíció kb. 3-szorosát kitevő) dózist kapó nőstényeknél csökkent, de nem tapasztaltak az oestrus ciklusra, a pázásra és a fertilitási indexekre gyakorolt hatásokat. Napi 300 mg/ttkg dózissal fejlődési toxicitást, beleértve a magzati mortalitást és a septum defectusokat, valamint a thymus alakjának variációját, napi ≥ 20 mg/ttkg dózissal késleltetett vázfejlődést és csökkent magzati testtömeget észleltek (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál $\geq 0,5$ -ször nagyobb).

A dabrafenibbel nem végeztek hím fertilitási vizsgálatokat. Azonban ismételt dózisú vizsgálatokban patkányoknál és kutyáknál here-degenerációt/depletiót észleltek (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál ≥ 2 -szer nagyobb dózissal). A hereelváltozások patkányoknál és kutyáknál még egy 4 hetes regenerálódási időszakot követően is fennálltak (lásd 4.6 pont).

Kutyáknál cardiovascularis hatásokat, köztük koszorúér-degenerációt/nekrózist és/vagy vérzést, az atrioventricularis billentyű megvastagodását/vérzését és pitvari fibrovascularis proliferációt észleltek (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál ≥ 2 -szer nagyobb dózissal). Különböző szöveteket érintő focalis arterialis/perivascularis gyulladást figyeltek meg egereknél, valamint a májartéria degeneráció és a gyulladással szövődött spontán szívizom-degeneráció (spontán cardiomyopathia) magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg patkányoknál (az AUC alapján a humán klinikai expozíció $\geq 0,5$ -szeresénél patkányoknál és $\geq 0,6$ -szeresénél egereknél). Hepaticus hatásokat, köztük hepatocellularis necrosist és gyulladást figyeltek meg egereknél (a humán klinikai expozíció $\geq 0,6$ -szeresénél). Több kutyánál felületes és nehézlégzéssel társult bronchoalveolaris gyulladást észleltek ≥ 20 mg/ttkg/nap (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál ≥ 9 -szer nagyobb) dózissal.

Reverzibilis haematológiai hatásokat figyeltek meg olyan kutyáknál és patkányoknál, amelyeknek dabrafenibet adtak. Legfeljebb 13 hétig tartó vizsgálatokban kutyáknál és patkányoknál a vörösvértestszám és/vagy a vörösvértest tömeg csökkenését figyelték meg (a humán klinikai expozíciónál kutyáknál ≥ 10 -szer, patkányoknál pedig 1,4-szer nagyobb).

Juvenilis patkányokkal végzett toxikológiai vizsgálatokban a növekedésre gyakorolt hatást (a hosszú csontok megrövidülését), valamint vesetoxicitást (tubularis lerakódásokat, a corticalis cysták fokozott előfordulását, tubularis basophiliát és a karbamid és/vagy kreatinin koncentrációk reverzibilis emelkedését) és heretoxicitást (degenerációt és tubularis dilatációt) figyeltek meg (az AUC alapján a humán klinikai expozíciónál $\geq 0,2$ -szer nagyobb).

A dabrafenib egy *in vitro* egér fibroblast 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) vizsgálatban, valamint *in vivo* ≥ 100 mg/ttkg dózisoknál (a C_{max} alapján a humán klinikai expozíciónál >44 -szer nagyobb) szőrtelen egerekkel végzett *per os* fototoxicitási vizsgálatban fototoxikus volt.

Trametinibbel való kombináció

Kutyákkal végzett vizsgálatban, amelyben trametinibet és dabrafenibet adtak kombinációban 4 héten át, gastrointestinalis toxicitás jeleit és a thymus csökkent lymphoid cellularitását figyelték meg alacsonyabb expozíciós értékeknél, mint a csak trametinibet kapó kutyák esetében. Más tekintetben hasonló toxicitási jellemzőket észleltek, mint az ezzel a vizsgálattal összevethető monoterápiás vizsgálatokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

mikrokristályos cellulóz
magnézium-sztearát
kolloid szilícium-dioxid

Kapszulahéj

vörös vas-oxid (E172)
titán-dioxid (E171)
hipromellóz (E464)

Jelölőfesték

fekete vas-oxid (E172)
sellak
propilénlikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Nem átlátszó, fehér, nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály, polipropilén csavaros kupakkal és szilikagél nedvszívóval.

28, illetve 120 kemény kapszula tartályonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tafinlar 50 mg kemény kapszula

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg kemény kapszula

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. augusztus 26.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. május 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Szlovénia

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tafinlar 50 mg kemény kapszula
dabrafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dabrafenib (dabrafenib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kapszula

120 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nedvszívót tartalmaz. Ne távolítsa el, és ne egye meg!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tafinlar 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKESZÖVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tafinlar 50 mg kapszula
dabrafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dabrafenib (dabrafenib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

28 kapszula
120 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tafinlar 75 mg kemény kapszula
dabrafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg dabrafenib (dabrafenib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

28 kapszula

120 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Nedvszívót tartalmaz. Ne távolítsa el, és ne egye meg!

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tafinlar 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKESZÖVEG****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tafinlar 75 mg kapszula
dabrafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

75 mg dabrafenib (dabrafenib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

28 kapszula
120 kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Novartis Europharm Limited

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/865/003 28 kapszula
EU/1/13/865/004 120 mg kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tafinlar 50 mg kemény kapszula

Tafinlar 75 mg kemény kapszula

dabrafenib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tafinlar és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tafinlar szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tafinlar-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tafinlar-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tafinlar és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tafinlar a dabrafenib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Felnőtteknél alkalmazzák vagy önmagában, vagy egy trametinib nevű másik gyógyszerrel kombinációban, olyan melanómának nevezett bőrráktípus kezelésére, ami a szervezet más részeire is áttérjedt, és műtéttel nem lehet eltávolítani.

A Tafinlar trametinibbel kombinálva a műtéti úton eltávolított melanoma kiújulásának megelőzésére is alkalmazható.

A Tafinlar-t trametinibbel kombinálva a tüdőrák egy fajtájának, az úgynevezett nem kis Sejtes tüdőráknak a kezelésére is alkalmazzák.

Mindkét rákos daganatban van egy jellegzetes elváltozás (mutáció) a BRAF-nak nevezett génben, a V600-as pozícióban. Ez a génmutáció okozhatja a rákos daganat kialakulását. Az Ön gyógyszere olyan fehérjéket vesz célba, amelyek ebből, a mutációt szenvedett génből keletkeznek, és lelassítja vagy megállítja a rákos daganat fejlődését.

2. Tudnivalók a Tafinlar szedése előtt

A Tafinlar csak olyan melanóma és nem kis Sejtes tüdőrák esetek kezelésére alkalmazható, amelyekben jelen van a genetikai elváltozás (mutáció) a BRAF génben. Ezért a kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa erre a mutációra irányuló vizsgálatokat fog végezni.

Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön Tafinlar-t és trametinib kombinált kezelést kap, **olvassa el figyelmesen a trametinib betegtájékoztatóját, valamint ezt a betegtájékoztatót is.**

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ne szedje a Tafinlar-t

- **ha allergiás** a dabrafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Beszélje meg kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy ez fennáll az Ön esetében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tafinlar szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosának tudnia kell, ha Önnek:

- **májbetegségei** vannak;
- jelenleg vagy korábban bármilyen **vesebetegsége** van, illetve volt. Kezelőorvosa vérmintákat vehet, hogy ellenőrizze az Ön máj- és veseműködését, amíg szedi a Tafinlar-t.
- **melanómától vagy nem kissejtes tüdőráktól eltérő típusú rákos betegsége volt**, mert ez esetben Önnél nagyobb a kockázata annak, hogy a Tafinlar szedése során egyéb bőr- és nem bőreredetű rákos betegség alakul ki.

Mielőtt szedni kezdené a Tafinlar és a trametinib kombinációját, kezelőorvosának szintén tudnia kell, ha Önnek:

- szívbetegsége, pl. szívelégtelensége vagy szívritmuszavara van,
- szempanasza van, köztük a szem vénás keringésének elzáródása (retina vénaelzáródás) vagy vizenyő a szemben, amit a folyadékkelvezetés gátlása okozhat (korioretinopátia),
- bármilyen tüdőbetegsége vagy légzési panasza van, köztük gyakran száraz köhögéssel kísért légzési nehézsége, légszomja és kimerültsége,
- jelenleg bármilyen emésztőrendszeri problémája, például divertikulitise (a vastagbél falán lévő tasakszerű kitüremkedések gyulladása) vagy a tápcsatornát érintő áttétei vannak, vagy korábban ilyenek voltak.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a fentiek bármelyike érvényes-e Önre.

Kórállapotok, amelyekre figyelnie kell

Egyes, Tafinlar-t szedő betegeknél egyéb kórállapotok is kialakulhatnak, amelyek súlyosak lehetnek. Ismernie kell azokat a fontos jeleket és tüneteket, amelyekre oda kell figyelnie, amíg ezt a gyógyszert szedi. E tünetek közül néhány (vérzés, láz, bőrelváltozások, szempanaszok) rövid ismertetésre kerül ebben a pontban, de részletesebb tájékoztatást talál a 4. „Lehetséges mellékhatások” pontban.

Vérzés

A Tafinlar trametinibbel való kombinációja súlyos vérzést okozhat, egyebek között az agyban, az emésztőrendszerben (pl. gyomorban, végbélben vagy belekben), a tüdőben és más szervekben, amely halálos kimenetelű is lehet. A tünetek közé tartozik:

- fejfájás, szédülés és gyengeségérzet,
- véres vagy fekete színű széklet ürítése,
- véres vizelet ürítése,
- hasi fájdalom,
- vér felköhögése, vérhányás.

Értesítse kezelőorvosát a lehető leghamarabb, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Láz

A Tafinlar vagy a Tafinlar és trametinib kombináció szedése lázat okozhat, noha ennek nagyobb a valószínűsége, ha Ön a kombinált kezelést szedi (lásd a 4. pontot is). Egyes esetekben a láz mellett alacsony vérnyomás, szédülés és egyéb tünetek is jelentkezhetnek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha 38 °C-nál magasabb lesz a testhőmérséklete, vagy ha úgy érzi, hogy hamarosan be fog lázasodni, miközben ezt a gyógyszert szedi.

Szívbetegség

A Tafinlar szívpanaszokat okozhat, vagy súlyosbíthatja a már fennálló szívpanaszokat (lásd még 4. pont „Szívbetegségek”) azoknál a betegeknél, akik a Tafinlar-t trametinibbel kombinációban szedik.

Tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha szívbetegségben szenved. Kezelőorvosa az Ön trametinibbel kombinált Tafinlar kezelése előtt és során vizsgálatokat fog végezni annak ellenőrzésére, hogy az Ön szíve megfelelően működik-e. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alábbiakat érzi: erős szívdobogás, nagyon gyors vagy szabálytalan szívverés, vagy ha szédülést, fáradtságot, ájulásszerű érzést, légszomjat vagy lábduzzanatot észlel. Szükség esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az Ön kezelését átmenetileg felfüggeszti vagy végleg leállítja.

Bőrelváltozások, amelyek új bőrrákot jelezhetnek

Kezelőorvosa megvizsgálja az Ön bőrét, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, majd a gyógyszer szedése alatt rendszeresen megismétli a vizsgálatokat. **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát**, ha bármilyen változást észlel a bőrén, miközben szedi ezt a gyógyszert, vagy a kezelés befejezését követően (lásd a 4. pontot is).

Szempanaszok

Vizgáltassa meg a szemét orvosával, mialatt ezt a gyógyszert szedi.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha szeme bevörösödik, irritációt, homályos látást, szemfájdalmat vagy egyéb látászavarokat észlel a kezelés során (lásd a 4. pontot is).

A Tafinlar trametinibbel kombinációban adva szempanaszokat okozhat, beleértve a vakságot is. A trametinib szedése nem ajánlott, ha Önnél valaha vénás keringési zavar fordult elő a szemében (retinális vénás elzáródás). Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alábbi szempanaszokat észleli a kezelés alatt: homályos látás, látásvesztés vagy egyéb látászavarok, színes pontok megjelenése a látómezőben vagy homályos udvar látása a tárgyak körül. Szükség esetén kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg felfüggeszti vagy végleg leállítja az Ön kezelését.

➔ **Olvassa el a beteg tájékoztató 4. pontjában megadott információkat a lázról, a bőrelváltozásokról és a szempanaszokról. Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a felsorolásban szereplő bármilyen jelet vagy tünetet észlel.**

Májpanaszok

A Tafinlar trametinibbel való kombinációja májpanaszokat okozhat, amelyek súlyos, esetlegesen halálos kimenetelű betegségek, pl. májgyulladás (hepatitisz) vagy májelégtelenség alakulhatnak. Kezelőorvosa rendszeresen fogja ellenőrizni az Ön állapotát. Az alábbi jelek mutathatják azt, hogy mája nem működik megfelelően:

- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- hasi fájdalom,
- a bőr vagy a szemfehérjék besárgulása,
- sötét színű vizelet,
- bőrviszketés.

Értesítse kezelőorvosát a lehető leghamarabb, ha a fenti tünetek bármelyikét észleli.

Izomfájdalom

A Tafinlar trametinibbel való kombinációjának hatására lebomolhat az izomszövet (rhabdomiolízis).

Értesítse kezelőorvosát a lehető leghamarabb, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- izomfájdalom,
- vesekárosodás következtében kialakuló sötét színű vizelet.

Szükség esetén kezelőorvosa dönthet a kezelés felfüggesztéséről vagy végleges leállításáról.

A gyomor vagy a bél falának kilyukadása (perforáció)

A Tafinlar és trametinib kombinációjának szedése megnövelheti annak a kockázatát, hogy lyuk alakul ki a bélfalon. Amennyiben erős hasi fájdalma van, haladéktalanul **értesítse kezelőorvosát!**

Súlyos bőrreakciók

Súlyos bőrreakciókról számoltak be a Tafinlar és trametinib kombinációját szedő betegeknél. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha bőrelváltozást észlel (az odafigyelést igénylő tüneteket lásd a 4. pontban).

Elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladásos betegség

Egy, elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladásos betegség (szarkoidózis). A szarkoidózis gyakori tünetei lehetnek a köhögés, légszomj, a nyirokcsomók duzzanata, látászavar, láz, fáradtság, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint érzékeny csomók a bőrön. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben ezen tünetek bármelyike jelentkezik Önnél.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

A Tafinlar, amennyiben trametinibbel együtt alkalmazzák, ritka esetekben olyan állapotot idézhet elő, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet, úgynevezett hisztiocitát és limfocitát termel (hemofagocitózis limfocitózis, HLH). A tünetek közé tartozik a megnagyobbodott máj és/vagy lép, a bőrkiütés, a nyirokcsomó-megnagyobbodás, a légzési problémák, a véraláfutások kialakulása iránti hajlam, a veseműködési zavar és a szívproblémák. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés.

Tumorlízis-szindróma

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő tüneteket tapasztalja, ezek ugyanis életet veszélyeztető állapotot jelezhetnek: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcsök, görcsrohamok, zavaros vizelet, az ürített vizelet mennyiségének csökkenése, valamint fáradtság. Ezeket a tüneteket az anyagcserét érintő szövődmények együttese válthatja ki, amelyek a daganattelenes kezelés során léphetnek fel az elpusztuló daganatos sejtek bomlástermékei miatt (ezt az állapotot tumorlízis-szindrómának, rövidítve TLS-nek nevezik) és a vesefunkció megváltozását idézhetik elő (lásd még 4. pont).

Gyermekek és serdülők

A Tafinlar alkalmazása nem ajánlott gyermekek és serdülők számára. A Tafinlar hatásai nem ismertek 18 év alatti betegeknél.

Egyéb gyógyszerek és a Tafinlar

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez a vény nélkül kapható gyógyszerekre is vonatkozik.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Tafinlar hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki. A Tafinlar is befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- hormontartalmú **fogamzásgátló gyógyszerek**, pl. tabletták, injekciók vagy tapaszok;
- warfarin és acenokumarol, amelyeket a **véralvadásgátlóként** („vérhígítóként”) használnak;
- digoxin, amelyet **szívbetegségek** kezelésére alkalmaznak;
- **gombás fertőzések** kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol és pozakonazol;
- egyes kalciumcsatorna-gátló gyógyszerek, amelyeket **magas vérnyomás** kezelésére használnak, pl. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin vagy verapamil;
- **rák** kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. kabazitaxel;
- egyes, a vérben lévő **zsírok (lipidek) szintjét csökkentő** gyógyszerek, pl. gemfibrozil;
- bizonyos **pszichiátriai kórképek** kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. haloperidol;
- egyes **antibiotikumok**, pl. klaritromicin, doxiciklin és telitromicin;
- egyes, a **tuberkulózis (tbc)** kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. rifampicin;

- egyes **koleszterinszint-csökkentők**, pl. atorvasztatin és szimvasztatin;
- egyes, az **immunrendszer működését elnyomó** (*immunszuppresszáns*) gyógyszerek, pl. ciklosporin, takrolimus és szilrolimus;
- egyes **gyulladáscsökkentő** gyógyszerek, pl. dexametazon és metilprednizolon;
- egyes, a **HIV-betegség** kezelésére szolgáló gyógyszerek, pl. ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fozamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, szakvinavir és atazanavir;
- egyes **fájdalomcsillapító** gyógyszerek, mint pl. fentanil és metadon;
- egyes görcsgátlók (**epilepszia elleni** gyógyszerek), pl. fenitoin, fenobarbitál, primidon, valproinsav és karbamazepin;
- **depresszió elleni** gyógyszerek (antidepresszánsok), pl. nefazodon és orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert**, ha a fenti gyógyszerek bármelyikét szedi (vagy ha nem biztos ebben). Kezelőorvosának esetleg változtatnia kell gyógyszer adagolásán.

Vezessen egy listát az Ön által szedett gyógyszerekről, hogy megmutathassa kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Terhesség, szoptatás és termékenység

A Tafilnar szedése nem ajánlott terhesség alatt.

- Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. A Tafilnar szedése nem ajánlott terhesség alatt, mivel esetleg árthat a magzatnak.
- Ha Ön fogamzóképes nő, megbízható fogamzásgátló módszert kell használnia, mialatt a Tafilnar-t szedi, és még legalább 2 hétig azután, hogy abbahagyta a szedését, valamint legalább 16 hétig a trametinib utolsó dózisának bevétele követően, ha azt Tafilnar-ral kombinációban kapta.
- A hormontartalmú fogamzásgátló gyógyszerek (pl. tabletták, injekciók vagy tapaszok) esetlegesen nem hatnak olyan jól, amíg Ön a Tafilnar-t szedi vagy a kombinált kezelést (trametinibet és Tafilnar-t) alkalmazza. Önnek egy másik hatékony fogamzásgátló módszert kell használnia, hogy ne essen teherbe, mialatt ezt a gyógyszert alkalmazza. Forduljon tanácsért kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha teherbe esik mialatt ezt a gyógyszert szedi, azonnal tájékoztassa orvosát.

A Tafilnar szedése nem ajánlott szoptatás során.

Nem ismert, hogy a gyógyszer összetevői átjutnak-e az anyatejbe.

Ha Ön szoptat, illetve ha szoptatni szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt ezt beszélje meg kezelőorvosával. Ön és kezelőorvosa eldöntik, hogy a gyógyszert szedje, vagy szoptasson.

Termékenység férfiak és nők esetében

Állatkísérletekben kimutatták, hogy a dabrafenib hatóanyag véglegesen csökkentheti a hímek gyermeknemző képességet. Ezen felül a Tafilnar-t szedő férfiaknál a gyógyszer szedése alatt csökkenhet a hímivarsejtek száma, és lehet, hogy a hímivarsejtek száma nem tér vissza a normális szintre a gyógyszer szedésének abbahagyását követően.

A Tafilnar-kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával a jövőbeni gyermeknemzés esélyeinek javításáról.

Tafilnar trametinibbel együtt alkalmazva: a trametinib károsíthatja mind a nők, mind a férfiak termékenységét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer spermiumszámra gyakorolt hatásáról, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tafinlar-nak lehetnek olyan mellékhatásai, amelyek befolyásolhatják az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Kerülje a vezetést vagy a gépek használatát, ha Önnek látási panaszai vannak vagy fáradt, illetve gyenge, vagy kevés az energiája.

Ezen hatások leírása a 2. és a 4. pontban található.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel mindenről, amiben bizonytalan. Még az Ön betegsége, tünetei és aktuális kezelése is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a Tafinlar-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Mennyi Tafinlar-t kell szedni?

A Tafinlar szokásos adagja önmagában való vagy trametinibbel történő kombinált alkalmazás esetén naponta kétszer két darab 75 mg-os kapszula (amely 300 mg-os napi összedagnak felel meg). A trametinib ajánlott adagja, ha Tafinlar-ral kombinációban szedik, naponta egyszer 2 mg.

Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy kisebb adagot kell szednie, ha mellékhatások lépnek fel Önnél.

A Tafinlar 50 mg-os kapszula formájában is elérhető, ha az adag csökkentése ajánlott.

Ne szedjen több Tafinlar-t, mint amennyit kezelőorvosa rendelt Önnek, mert ez fokozhatja a mellékhatások kockázatát.

Hogyan kell szedni a Tafinlar-t?

A kapszulákat egészben, vízzel nyelje le, egyiket a másik után.

Ne rágja szét vagy törje szét a kapszulákat, mert akkor elveszítik a hatásukat.

Szedje a Tafinlar-t naponta kétszer, üres gyomorra. Ez azt jelenti, hogy

- a Tafinlar bevitelét követően Önnek **legalább 1 órát** kell várnia az étkezéssel.
- étkezés után Önnek **legalább 2 órát** kell várnia a Tafinlar beviteléig.

A Tafinlar-t szedje reggelenként és esténként, 12 órás különbséggel. A reggeli és az esti Tafinlar adagokat naponta azonos időben vegye be. Ez növeli annak az esélyét, hogy emlékezni fog arra, hogy be kell vennie a kapszulát.

Ne vegye be egyszerre a reggeli és az esti Tafinlar adagot.

Ha az előírtnál több Tafinlar-t vett be

Ha túl sok Tafinlar kapszulát vett be, **forduljon tanácsért kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.** Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Tafinlar csomagolását ezzel a betegtájékoztatóval.

Ha elfelejtette bevenni a Tafinlar-t

Ha a kihagyott adaggal kevesebb, mint 6 órát késik, vegye be a gyógyszert, amint eszébe jutott.

Ha a kihagyott adaggal több, mint 6 órát késik, hagyja ki azt az adagot, és vegye be a következőt a szokásos időpontban. Ezt követően folytassa kapszulái szedését a szokásos időpontokban.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Tafenlar szedését

Szedje a Tafenlar-t addig, ameddig kezelőorvosa rendeli. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését mindaddig, amíg kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ezt nem mondja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan kell szedni a Tafenlar-t trametinibbel kombinációban

- Pontosán kövesse kezelőorvosa, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatását a Tafenlar trametinibbel való szedésével kapcsolatban. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba a Tafenlar vagy a trametinib szedését, hacsak nem kezelőorvosa, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember mondja azt.
- A **Tafenlar-t naponta kétszer**, míg a **trametinibet naponta egyszer** szedje. Jó döntés lehet felvennie azt a szokást, hogy mindkét gyógyszert azonos napszakokban vegye be. A Tafenlar adagokat egymástól kb. 12 órás különbséggel kell szedni. A trametinibet a Tafenlar-ral való kombináció esetén **vagy** a Tafenlar reggeli, **vagy** a Tafenlar esti adagjával kell bevenni.
- Szedje a Tafenlar-t és a trametinibet éhgyomorra, legalább egy órával a következő étkezés előtt vagy két órával az előző étkezés után. A gyógyszereket egészben vegye be, egy tele pohár vízzel.
- Ha kihagyja a Tafenlar vagy a trametinib egy adagját, vegye be, amint csak eszébe jut. Azonban ne pótolja a kimaradt adagot és vegye be a következőt a megszokott időpontban:
 - ha már csak kevesebb, mint 6 óra van hátra a Tafenlar következő tervezett bevételéig, amelyet naponta kétszer kell szedni.
 - ha már kevesebb, mint 12 óra van hátra a trametinib következő tervezett bevételéig, amelyet naponta egyszer kell szedni.
- Ha túl sok Tafenlar-t vagy trametinibet vett be, azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakember. Lehetőség szerint vigye magával a Tafenlar kapszulákat és a trametinib tablettákat. Amennyiben lehetséges, mutassa meg nekik a Tafenlar és a trametinib csomagolását mindkét betegtájékoztatóval együtt.
- Ha mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa dönthet a Tafenlar és/vagy a trametinib adagjának csökkentéséről. Szedje a Tafenlar és a trametinib adagjait pontosan a kezelőorvosa, a gyógyszerész vagy a gondozását végző egészségügyi szakember útmutatása szerint.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Lehetséges súlyos mellékhatások

Vérzéses panaszok

A Tafenlar súlyos vérzéses panaszokat okozhat, különösen az Ön agyában, amikor azt trametinibbel kombinációban kapja. Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy az Ön gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha szokatlan vérzéses tünetek lépnek fel Önnél, beleértve a következőket:

- fejfájás, szédülés vagy gyengeségérzet,
- vér vagy véralvadék felköhögése,
- vérhányás, vagy „örölt kávészerű” hányadék,
- vörös vagy fekete színű széklet, amely szurokhoz hasonlít.

Láz

A Tafenlar szedése 10 -ből több mint 1 betegnél lázat okozhat. **Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha belázasodik (testhőmérséklete 38 °C-os vagy magasabb), vagy ha úgy érzi, hogy hamarosan be fog lázasodni, mialatt ezt a gyógyszert szedi.** Vizsgálatokat fognak végezni, hogy van-e egyéb oka a láznak, és kezelni fogják a problémát.

Egyes esetekben a lázas betegeknek kialakulhat alacsony vérnyomás vagy szédülés. Ha a láz súlyos, kezelőorvosa a Tafenlar, illetve a Tafenlar és a trametinib szedésének abbahagyását javasolhatja, amíg a lázat más gyógyszerekkel kezelik. Miután a lázat már megfelelően kezelték, kezelőorvosa a Tafenlar szedésének folytatását javasolhatja.

Szívbetegségek

A Tafenlar befolyásolhatja azt, hogy az Ön szíve mennyire megfelelően pumpálja a vért, amikor azt trametinibbel kombinációban kapja. Meglévő szívpanaszokkal rendelkező betegeknek ez nagyobb valószínűséggel fordul elő. A Tafenlar trametinibbel való kombinált szedése során Önnél ellenőrző vizsgálatokat végeznek bármilyen szívprobléma észlelése céljából. A szívproblémák tünetei és jelei közé az alábbiak tartoznak:

- erős szívdobogás, nagyon gyors, vagy szabálytalan szívverés,
- szédülés,
- fáradtság,
- ájulásszerű érzés,
- légszomj,
- lábduzzanat.

Minél előbb **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Önnél ezen tünetek bármelyike kialakul, akár először észleli, akár ha rosszabbodnak.

Bőrelváltozások

Súlyos bőrreakciókról számoltak be a Tafenlar és trametinib kombinációját szedő betegeknek (a gyakoriság nem ismert). Ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- középen hólyagos, kör vagy célkör alakú pirosas foltok a törzsön. A bőr hámlása. Fekélyek a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemeken. Ezeket a súlyos bőrkiütéseket láz vagy influenzaszerű tünetek előzhetik meg (Stevens-Johnson-szindróma).
- kiterjedt kiütés, láz és megnagyobbodott nyirokcsomók (DRESS szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).

➔ **Hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal kérjen orvosi segítséget.**

A Tafenlar-t szedő betegeknek gyakran előfordulhat (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet), hogy egy másik típusú bőrrák alakul ki, amelyet *bőreredetű laphámsejtes karcinómának (cuSCC-nek)* neveznek. Másoknál egy *bazálsejtes karcinóma (BCC)* nevű bőrrákfajta alakulhat ki. Ezek a bőrelváltozások rendszerint helyi jelenségek maradnak, amelyek sebészeti úton eltávolíthatók, és a Tafenlar-ral való kezelés megszakítás nélkül tovább folytatható.

Néhány, Tafenlar-t szedő beteg azt is észlelheti, hogy új melanómák jelennek meg. Ezeket a melanómákat általában sebészeti úton távolítják el, és a Tafenlar-ral való kezelés megszakítás nélkül tovább folytatható.

Kezelőorvosa a Tafenlar-kezelés megkezdése előtt megvizsgálja az Ön bőrét, majd havonta újból ellenőrzi mindaddig, amíg Ön szedi a gyógyszert, valamint 6 hónapig azt követően, hogy Ön abbahagyta a szedését. Ez minden, újabb bőrrák észlelésére szolgál.

Kezelőorvosa rendszeresen meg fogja vizsgálni az Ön fejét, nyakát, szájüregét, nyirokcsomóit, továbbá mellkasán és hasán CT- (számítógépes tomográfiás) vizsgálatot fog végezni. Vérvizsgálatai is lehetnek. Ezek az ellenőrző vizsgálatok azért szükségesek, hogy az Ön szervezetén belül kialakuló, minden más rákfajtát észleljenek, beleértve a laphámrákot is. Kismencedei vizsgálat (nőknél), valamint végbélvizsgálatok végzése is ajánlott a kezelés előtt és végén.

Ellenőrizze bőrét rendszeresen, amíg szedi a Tafenlar-t.

Ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- új szemölcs,
- bőrfekély, vörös, vérző, nem gyógyuló csomó,

- valamely anyajegy méretének vagy színének megváltozása,
➔ **Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert amilyen gyorsan csak lehet, ha e tünetek bármelyike akár első alkalommal alakul ki, akár ha rosszabbodik.**

Bőrreakciók (kiütés) fordulhatnak elő amíg a Tafinlar-t trametinibbel kombinálva szedi.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a bőrén kiütések jelennek meg miközben a Tafinlar-t trametinibbel való kombinációban szedi.

Szempanaszok

A Tafinlar-t önmagában szedő betegeknél nem gyakran (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet) olyan szemprobléma alakul ki, amelyet uveitisznek neveznek, és amely, ha nem kezelik, károsíthatja az Ön látását. Ez gyakran előfordulhat (10 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet) a Tafinlar-t trametinibbel való kombinációban szedő betegeknél.

Az uveitisz gyorsan alakulhat ki és tünetei közé tartozik:

- a szemvörösség és az irritáció,
 - homályos látás,
 - szemfájdalom,
 - fokozott fényérzékenység,
 - úszkáló foltok érzékelése a szem előtt.
- ➔ **Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél kialakulnak ezek a tünetek.**

A Tafinlar szempanaszokat okozhat amikor trametinibbel való kombinációban szedik. A trametinib szedése nem ajánlott, ha Önnél valaha előfordult vénás keringési zavar a szemben (retinális vénás elzáródás). Kezelőorvosa szemészeti kivizsgálást javasolhat, mielőtt Ön elkezdí a trametinibbel kombinált Tafinlar szedését, valamint a kezelés során. Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy hagyja abba a trametinib szedését vagy forduljon szemész szakorvoshoz, ha Önnél többek között az alábbi, látással kapcsolatos jelek és tünetek alakulnak ki:

- látásvesztés,
 - szemvörösség és irritáció,
 - színes pontok megjelenése a látómezőben,
 - homályos udvar látása a tárgyak körül,
 - homályos látás.
- ➔ **Azonnal értesítse kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha Önnél kialakulnak ezek a tünetek.**

Nagyon fontos, hogy Ön azonnal elmondja kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a fenti tünetek valamelyike megjelenik, különösen, ha fájdalmas és kivörösödött a szeme, és ez nem múlik el gyorsan. Teljes körű szemészeti szakorvosi kivizsgálásra küldhetik Önt.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ha egyidejűleg több olyan tünetet tapasztal, mint a láz, a duzzadt nyirokcsomók, a véraláfutások vagy a bőrkiütés, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát. Ezek egy olyan állapot jelei lehetnek, amelyben az immunrendszer túl sok fertőzéstől védő sejtet – úgynevezett hisztiocitát és limfocitát – termel, ami különféle tüneteket okozhat (hemofagocitás limfohisztiocitózis), lásd 2. pont (előfordulási gyakoriság: ritka).

Tumorzis-szindróma

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következő tüneteket tapasztalja: hányinger, légszomj, szabálytalan szívverés, izomgörcsök, görcsrohamok, zavaros vizelet, az ürített vizelet mennyiségének csökkenése, valamint fáradtság. Ezek a jelek egy, a daganatos sejtek gyors szétesése miatt kialakuló állapot fennállását jelezhetik, amely bizonyos embereknél végzetes kimenetelű lehet (tumorzis-szindróma, rövidítve: TLS), lásd 2. pont (előfordulási gyakoriság: nem ismert).

Lehetséges mellékhatások a csak Tabinlar-t szedő betegeknel

A mellékhatások, melyeket a Tabinlar önmagában történő alkalmazásakor tapasztalhat, a következők:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 -ből több mint 1 beteget érinthet)

- papillóma (egy rendszerint ártalmatlan bőrdaganat),
- csökkent étvágy,
- fejfájás,
- köhögés,
- hányinger, hányás,
- hasmenés,
- a bőr külső rétegeinek megvastagodása,
- szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása,
- bőrkiütés,
- a tenyerek, az ujjak és a talpak kivörösödése és duzzanata (lásd a „Bőrelváltozások” című részt fentebb a 4. pontban),
- ízületi fájdalom, izomfájdalom vagy a kezek vagy a lábak fájdalma,
- láz (lásd a „Láz” című részt fentebb a 4. pontban),
- energiahány,
- hidegrázás,
- gyengeségérzet.

Gyakori mellékhatás (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- bőrön kialakuló mellékhatások, pl. bőreredetű laphámrák (a bőrrák egyik fajtája), szemölcszerű kinövések, kocsányos fibrómák, maguktól növekvő bőrkinövések vagy bőrelváltozások (bazálsejtes karcinóma), száraz bőr, viszkető vagy vörös bőr, megvastagodott, pikkelyesen hámló vagy kemény foltok (aktinikus keratózis), bőrléziók, bőrpír, a bőr fokozott érzékenysége a napfénnel szemben,
- székrekedés,
- influenzaszerű betegség,
- az idegeket érintő probléma, amely fájdalmat, érzékelésvesztést vagy a kézen és a lábfejen jelentkező bizsergést, és/vagy izomgyengeséget okozhat (perifériás neuropátia).

Gyakori mellékhatás, amit a vérvizsgálat mutat ki

- alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia),
- a vércukorszint emelkedése (hiperglikémia).

Nem gyakori mellékhatás (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- új melanóma,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- a szem gyulladása (uveitisz, lásd a „Szempanaszok” című részt fentebb a 4. pontban),
- hasnyálmirigy-gyulladás (amely erős hasi fájdalmat okoz),
- a bőr alatti zsírréteg gyulladása (pannikulitisz),
- vesepanaszok, veseelégtelenség,
- vesegyulladás,
- lázzal járó, kiemelkedő, fájdalmas, vörös vagy sötétvörös-lilas színű foltok vagy fekélyek a bőrön, amelyek főként a karon, a lábakon, az arcon és a nyakon jelentkeznek (akut lázas neutrofil dermatózis jelei).

Lehetséges mellékhatások a Tabinlar és a trametinib kombinált alkalmazása esetén

Ha Ön együtt szedi a Tabinlar-t és a trametinibet, bármelyik fentebb felsorolt mellékhatás kialakulhat, bár gyakoriságuk változhat (növekedhet vagy csökkenhet).

Ezen felül Önnél a Tafilnar és a **trametinib egyidejű szedése miatt további mellékhatások is megjelenhetnek.**

Tájékoztassa kezelőorvosát amilyen gyorsan csak lehet, ha Önnél e tünetek bármelyike kialakul, akár először, akár akkor, ha romlik.

Kérjük, olvassa el a trametinib betegtájékoztatóját is az Önnél a trametinib szedése következtében esetlegesen előforduló mellékhatások részleteiről.

A mellékhatások, amelyeket akkor észlelhet, ha a Tafilnar-t a trametinibbel kombinációban szedi, az alábbiak:

Nagyon gyakori mellékhatás (10 –ből több mint 1 beteget érinthet)

- az orrüreg és a garat gyulladása,
- csökkent étvágy,
- fejfájás,
- szédülés,
- magas vérnyomás (hipertónia),
- a szervezet különböző helyein jelentkező vérzés, ami enyhe vagy akár súlyos is lehet,
- köhögés,
- hasi fájdalom,
- székrekedés,
- hasmenés,
- hányinger, hányás,
- bőrkiütés, száraz bőr, viszketés, bőrpír,
- ízületi fájdalom, izomfájdalom, fájdalom a kezekben vagy a lábakban,
- izomgörcsök,
- energiahány, gyengeség,
- hidegrázás,
- a kezek vagy a lábak duzzanata (perifériás ödéma),
- láz,
- influenzaszerű betegség.

Nagyon gyakori mellékhatás, amit a vérvizsgálat mutat ki

- a májjal összefüggő kóros vérvizsgálati eredmények.

Gyakori mellékhatás (10 –ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a vizeletelvezető rendszer fertőzése,
- bőrön kialakuló mellékhatások, pl. a bőr fertőzése (cellulitisz), a bőrben lévő szőrtüszők gyulladása, körömbetegségek, mint például a körömágy elváltozásai, körömfájdalom, a felhám fertőzése és duzzanata, gennyel telt hólyagokkal jelentkező bőrkiütés, bőreredetű laphámrák (a bőrrák egyik fajtája), papillóma (egy rendszerint ártalmatlan bőrdaganat), szemölcsszerű kinövések, a bőr fokozott érzékenysége a napfénnel szemben (lásd a „Bőrelváltozások” című részt fentebb a 4. pontban),
- kiszáradás (a víz vagy a folyadékok alacsony szintje),
- homályos látás, látásproblémák, szemgyulladás (uveitisz),
- a szív kisebb hatékonysággal pumpálja a vért,
- alacsony vérnyomás (hipotónia),
- helyi szöveti duzzanat,
- légszomj,
- szájszárazság,
- szájüregi sebek vagy szájüregi fekélyek, a nyálkahártyák gyulladása,
- faggyúmirigy-gyulladásához hasonló problémák,

- a bőr külső rétegének megvastagodása (hiperkeratózis), megvastagodott, pikkelyesen hámló vagy kemény foltok (aktinikus keratózis), a bőr kicserepesedése, berepedezése,
- fokozott verejtékezés, éjszakai verejtékezés,
- szokatlan hajhullás vagy a haj elvékonyodása,
- vörös, fájdalmas kezek és lábak,
- a bőr alatti zsírszövet gyulladása (pannikulitisz),
- a nyálkahártya gyulladása,
- az arc vizenyője,
- az idegeket érintő probléma, amely fájdalmat, érzékelésvesztést vagy a kézen és a lábfejen jelentkező bizsergést, és/vagy izomgyengeséget okozhat (perifériás neuropátia),
- szabálytalan szívverés (pitvar-kamrai blokk).

Gyakori mellékhatás, amit a vérvizsgálat mutat ki

- alacsony fehérvérsejtszám,
- a vörösvértestek számának csökkenése (vérszegénység), a vérlemezkék számának csökkenése (a véralvadást elősegítő alakos elemek), valamint a fehérvérsejtek egy bizonyos fajtája számának csökkenése (leukopénia),
- alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia) vagy alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia),
- a vércukorszint emelkedése,
- a kreatin-foszfokinázszint emelkedése, egy enzimé, ami elsősorban a szívben, az agyban és a vázizmokban található,
- a máj által termelt egyes enzimek vérszintjének emelkedése.

Nem gyakori mellékhatás (100 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- új bőrrák megjelenése (melanóma),
- nyeles fibrómák,
- allergiás reakció (túlérzékenység),
- szemet érintő elváltozások, köztük a szem duzzanata, amelyet folyadékcsízárgás okoz (korioretinopátia), a szemfenéken a fényérzékeny hártya (retina) leválása a tartórétegről (retinaleválás), valamint a szem körüli terület duzzanata,
- a normális tartományba esőnél alacsonyabb pulzusszám és/vagy a pulzusszám csökkenése,
- tüdőszövet-gyulladás (pneumonitisz),
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- a belek gyulladása (vastagbélgyulladás),
- veseelégtelenség,
- vesegyulladás,
- egy, elsősorban a bőrt, a tüdőt, a szemet és a nyirokcsomókat érintő gyulladásos betegség (szarkoidózis),
- lázzal járó, kiemelkedő, fájdalmas, vörös vagy sötétvörös-lilás színű foltok vagy fekélyek a bőrön, amelyek főként a karon, a lábakon, az arcon és a nyakon jelentkeznek (akut lázas neutrofil dermatózis jelei).

Ritka mellékhatás (1000 -ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gyomor- vagy bélfal átfúródás (perforáció).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a szívizom gyulladása (miokarditisz), amely légszomjat, lázat, szívdobogásérzést és mellkasi fájdalmat okozhat,
- gyulladt, pikkelyes bőr (exfoliatív dermatitisz),
- tetovált bőrfelületen kialakuló bőrreakciók.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen

lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tafinlar-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tafinlar?

- A készítmény hatóanyaga a dabrafenib. 50 mg vagy 75 mg dabrafenibet tartalmaz (dabrafenib-mezilát formájában) kemény kapszulánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát, koloid szilícium-dioxid, vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171) és hipromellóz (E464). Ezen felül a kapszulákon fekete jelölőfestéket alkalmaznak, amely fekete vas-oxidot (E172), sellakot és propilénlikolt tartalmaz.

Milyen a Tafinlar külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tafinlar 50 mg kemény kapszulák nem átlátszó, sötétvörös kapszulák, nyomtatott „GS TEW” és „50 mg” jelzéssel.

A Tafinlar 75 mg kemény kapszulák nem átlátszó, sötét rózsaszín kapszulák, nyomtatott „GS LHF” és „75 mg” jelzéssel.

A tartály nem átlátszó, fehér műanyag, csavaros műanyag kupakkal.

A tartály szilikagél nedvszívót is tartalmaz egy kisméretű, korong alakú tartályban. A nedvszívót a tartályban kell tartani és tilos megenni.

A Tafinlar 50 mg és 75 mg kemény kapszula 28 vagy 120 kapszulát tartalmazó csomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Szlovénia

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.