Šis dokuments ir apstiprināta Tafinlar zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMEA/H/C/PSUSA/00010084/202405).

Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>

**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

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

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Cietā kapsula (kapsula).

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

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

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

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

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Melanoma

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

Melanomas adjuvanta terapija

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

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

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

**4.2. Devas un lietošanas veids**

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

Pirms dabrafeniba lietošanas ar validētu testu jānosaka, vai audzējam ir BRAF V600 mutācija.

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

Devas

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

*Ārstēšanas ilgums*

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

*Izlaistas devas*

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

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

*Devas pielāgošana*

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

Nevēlamo blakusparādību kontrolei var būt nepieciešama ārstēšanas pārtraukšana uz laiku, devas samazināšana vai pilnīga ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 1. un 2. tabulu).

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

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

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

**1. tabula Ieteicamie devu līmeņu pazeminājumi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Devas līmenis** | **Dabrafeniba deva,**  lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu | **Trametiniba deva,\***  tikai lietojot kombinācijā ar dabrafenibu |
| Sākumdeva | 150 mg divas reizes dienā | 2 mg vienu reizi dienā |
| Pirmā devas samazināšana | 100 mg divas reizes dienā | 1,5 mg vienu reizi dienā |
| Otrās devas samazināšana | 75 mg divas reizes dienā | 1 mg vienu reizi dienā |
| Trešās devas samazināšana | 50 mg divas reizes dienā | 1 mg vienu reizi dienā |
| Dabrafeniba devas pielāgošana zem 50 mg divas reizes dienā nav ieteicama, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu. Trametiniba devas pielāgošana zem 1 mg vienu reizi dienā nav ieteicama, lietojot kombinācijā ar dabrafenibu.  \*Devu lietošanas norādījumus, ārstējot ar trametinibu monoterapijā, lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstā ‑ devas un lietošanas veids. | | |

**2. tabula Devas pielāgošanas grafiks, pamatojoties uz jebkādu nevēlamo blakusparādību (NBP) pakāpi (izņemot drudzi)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Pakāpe (CTCAE)\*** | **Ieteicamā dabrafeniba devas pielāgošana**  Lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu |
| 1. pakāpe vai 2. pakāpe (panesama) | Turpināt ārstēšanu un novērot atbilstoši klīniskajām indikācijām. |
| 2. pakāpe (nepanesama) vai 3. pakāpe | Pārtraukt ārstēšanu, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni. |
| 4. pakāpe | Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu vai pārtraukt, līdz sasniegta 0.–1. toksicitātes pakāpe; atsākot terapiju, pazemināt devu par vienu līmeni. |
| \*Klīnisko nevēlamo blakusparādību intensitāte, klasificējot pēc Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) | |

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

*Drudzis*

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

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

*Devas pielāgošanas izņēmumi (ja devu samazina tikai vienai no abām terapijām) atsevišķu blakusparādību gadījumā*

*Uveīts*

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

*RAS mutāciju pozitīvi ne‑ādas ļaundabīgi audzēji*

Pirms turpināt ārstēšanu ar dabrafenibu pacientiem, kuriem ir ne‑ādas ļaundabīgi audzēji ar RAS mutāciju, jāapsver priekšrocības un riski. Trametinibu lietojot kombinācijā ar dabrafenibu, trametiniba deva nav jāpielāgo.

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

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

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

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

*Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts*

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

*Īpašas pacientu grupas*

*Nieru darbības traucējumi*

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

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par indivīdiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem nav pieejami, un iespējamo nepieciešamību pēc devas pielāgošanas nevar noteikt (skatīt 5.2. apakšpunktu). Metabolisms aknās un izdalīšanās ar žulti ir primārais dabrafeniba un tā metabolītu eliminācijas ceļš, un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem var būt pastiprināta šo zāļu iedarbība. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem dabrafenibs, lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu, jālieto piesardzīgi.

*Pacienti, kuri nepieder baltajai rasei*

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

*Gados vecāki cilvēki*

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

*Pediatriskā populācija*

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

Lietošanas veids

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

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

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

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

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

**4.3. Kontrindikācijas**

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

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

BRAF V600 noteikšana

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

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

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

Jauni ļaundabīgie audzēji

Lietojot dabrafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar trametnibu, var rasties jauni ļaundabīgie audzēji ‑ gan ādas, gan ne‑ādas audzēji.

*Ādas ļaundabīgie audzēji*

*Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC)*

Ir ziņots par ādas plakanšūnu karcinomas (cuSCC) gadījumiem (ieskaitot keratoakantomu) pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). III fāzes pētījumos MEK115306 un MEK116513 pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu cuSCC novērots 10 % (22/211) pacientu, kas saņēma dabrafenibu monoterapijā un attiecīgi 18 % (63/349) pacientu, kas saņēma vemurafenibu monoterapijā. Integrētajā drošuma populācijā, ko veidoja pacienti ar melanomu un progresējošu NSCLC, cuSCC radās 2 % (19/1 076) pacientu, kas saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Vidējais laiks līdz pirmā cuSCC rašanās diagnozei MEK115306 pētījumā bija 223 dienas (robežās no 56 līdz 510 dienām) kombinētās terapijas grupā un 60 dienas (robežās no 9 līdz 653 dienām) dabrafeniba monoterapijas grupā. Melanomas adjuvantas terapijas III fāzes pētījumā BRF115532 (COMBI-AD) 1% (6/435) pacientu, kuri saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, salīdzinājumā ar 1% (5/432) pacientu, kuri saņēma placebo, primārās analīzes laikā bija attīstījusies cuSCC. Ilgstošas (līdz 10 gadiem) novērošanas laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas 2 papildu pacienti ziņoja par cuSCC katrā ārstēšanas grupā. Kopumā laika mediāna līdz cuSCC pirmo pazīmju parādīšanās brīdim adjuvantas terapijas pētījumā bija aptuveni 21 nedēļas kombinētās terapijas grupā un 34 nedēļas placebo grupā.

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

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

*Jauna primāra melanoma*

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

*Ļaundabīgie audzēji (ne ādas)*

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

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

Pacientiem ar iepriekšēju vai esošu audzēju, kas saistīts ar RAS mutācijām, pirms dabrafeniba lietošanas ir jāapsver ieguvumi un riski. Trametiniba deva nav jāpielāgo, to lietojot kopā ar dabrafenibu.

Pēc dabrafeniba lietošanas pārtraukšanas līdz 6 mēnešus vai līdz citas pretaudzēju terapijas uzsākšanai jāturpina kontrole sekundāru/recidivējošu ne ādas ļaundabīgu audzēju atklāšanai. Patoloģiskās atrades gadījumā jārīkojas atbilstoši klīniskai praksei.

Asiņošana

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

Redzes traucējumi

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

Devas pielāgošana uveīta gadījumā nav nepieciešama tik ilgi, kamēr acu iekaisumu var kontrolēt ar efektīvu lokālu terapiju. Ja nav atbildes reakcijas uz uveīta lokālu okulāru terapiju, dabrafeniba lietošana jāpārtrauc līdz acu iekaisuma izzušanai, un tad dabrafenibu atsāk lietot, samazinot devu par vienu devas līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trametiniba deva nav jāpielāgo, pēc uveīta diagnosticēšanas to lieto kombinācijā ar dabrafenibu.

Biokulārā panuveīta vai biokulārā iridociklīta gadījumi, kas liecina par Fogta-Kojanagi-Harada sindromu, ir ziņoti pacientiem, kuri saņem dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Jāatturās no dabrafeniba lietošanas līdz acs iekaisuma izzušanai un jāapsver oftalmologa konsultācija. Var būt nepieciešama sistēmiska kortikosteroīdu terapija.

Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, var rasties TPEA un TVO. Lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dabrafeniba deva nav jāpielāgo, ja pēc TVO vai TPEA diagnosticēšanas to lieto kombinācijā ar trametinibu.

Drudzis

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

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

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

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

KKIF samazināšanās/kreisā kambara disfunkcija

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

Nieru mazspēja

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

Ar aknām saistītas blakusparādības

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

Hipertensija

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

Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

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

Izsitumi

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

Rabdomiolīze

Pacientiem, kuri lietoja dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ziņots par rabdomiolīzi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Papildu informāciju lūdzam skatīt trametiniba zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

Pankreatīts

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

Dziļo vēnu tromboze/plaušu embolija

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

Smagas ādas blakusparādības

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

Kuņģa‑zarnu trakta traucējumi

Pacientiem, kuri lieto trametinibu monoterapijā un kombinācijā ar dabrafenibu, ziņots par kolītu un kuņģa‑zarnu trakta perforāciju, tajā skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lūdzam papildu informāciju skatīt trametiniba zāļu aprakstā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sarkoidoze

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

Hemofagocītiska limfohistiocitoze

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, ir novērota hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH). Lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, jāievēro piesardzība. Ja HLH tiek apstiprināta, dabrafeniba un trametiniba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk HLH ārstēšana.

Audzēja sabrukšanas sindroms (TLS – *tumour lysis syndrome*)

TLS rašanās, kas var būt letāla, ir saistīta ar dabrafeniba lietošanu kombinācijā ar trametinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). TLS riska faktori ir augsta audzēja slodze, jau esoša hroniska nieru mazspēja, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skābs urīns. Pacienti ar TLS riska faktoriem ir rūpīgi jānovēro un jāapsver profilaktiska hidratācija. TLS nekavējoties jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Citu zāļu ietekme uz dabrafenibu

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

Dabrafeniba ietekme uz citām zālēm

Dabrafenibs ir metabolizējošo enzīmu induktors, kas var izraisīt daudzu tradicionāli lietotu zāļu efektivitātes zudumu (piemērus skatīt 4.5. apakšpunktā). Tādēļ, uzsākot ārstēšanu ar dabrafenibu, ieteicams pārskatīt lietotās zāles. Ja vien nav iespējama efektivitātes kontrole un devu pielāgošana, parasti ir jāizvairās no dabrafeniba un tādu zāļu, kuras ir jutīgi noteikto metabolizējošo enzīmu vai transportētāju substrātu (skatīt 4.5. apakšpunktu), vienlaicīgas lietošanas.

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

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

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Citu zāļu ietekme uz dabrafenibu

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

Ketokonazola (CYP3A4 inhibitora) 400 mg lietošana vienu reizi dienā kopā ar 75 mg dabrafeniba divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba AUC palielināšanos par 71% un dabrafeniba Cmax paaugstināšanos par 33 %, salīdzinot ar dabrafeniba viena paša lietošanu pa 75 mg divas reizes dienā. Vienlaicīga lietošana izraisīja hidroksi‑ un dezmetil‑dabrafeniba AUC palielināšanos (palielināšanās par attiecīgi 82 % un 68 %). Tika konstatēta arī karboksi‑dabrafeniba AUC samazināšanās par 16 %.

Gemfibrozila (CYP2C8 inhibitora) 600 mg lietošana divas reizes dienā kopā ar 75 mg dabrafeniba divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba AUC palielināšanos par 47 %, bet nemainīja dabrafeniba Cmax, salīdzinot ar dabrafeniba viena paša lietošanu pa 75 mg divas reizes dienā. Gemfibrozils klīniski nozīmīgi neietekmēja dabrafeniba metabolītu sistēmisko iedarbību (≤ 13 %).

Rifampīna (CYP3A4/CYP2C8 induktors) 600 mg lietošana vienu reizi dienā kopā ar 150 mg dabrafeniba divas reizes dienā izraisīja dabrafeniba atkārtotu devu Cmax (27%) un AUC (34%) pazemināšanos. Atbilstošas izmaiņas hidroksidabrafeniba AUC nenovēroja. Karboksidabrafeniba AUC paaugstinājās par 73% un desmetildabrafeniba AUC pazeminājās par 30%.

Dabrafeniba 150 mg divas reizes dienā atkārtota lietošana vienlaicīgi ar pH paaugstinošām zālēm rabeprazolu 40 mg vienu reizi dienā, izraisīja AUC pazemināšanos par 3% un dabrafeniba Cmax pazemināšanos par 12%. Uzskata, ka šīs dabrafeniba AUC un Cmax izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Nav sagaidāms, ka augšējā kuņģa‑zarnu trakta pH līmeni ietekmējošas zāles (piem., protonu sūkņa inhibitori, H2 receptoru antagonisti, antacīdi) samazinās dabrafeniba biopieejamību.

Dabrafeniba ietekme uz citām zālēm

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

*In vitro* dabrafenibs izraisīja no devas atkarīgu CYP2B6 un CYP3A4 palielināšanos. Klīniskajā zāļu mijiedarbības pētījumā, ja vienlaicīgi lietoja atkārtotas dabrafeniba devas, iekšķīgi lietota midazolāma (CYP3A4 substrāts) Cmax un AUC pazeminājās attiecīgi par 47 % un 65 %.

Lietojot dabrafenibu pa 150 mg divas reizes dienā un varfarīnu, S‑ un R‑varfarīna AUC samazinājās par 37 % un 33 %, attiecīgi salīdzinot ar varfarīna monoterapiju. S‑ un R‑varfarīna Cmax paaugstinājās par 18 % un 19 %.

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

Sagaidāms, ka tas ietekmēs daudzas zāles, taču mijiedarbības apmērs var būt atšķirīgs. Zāļu grupas, ko var ietekmēt, ir šādas, bet ne tikai:

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

Indukcija var sākties 3 dienas pēc dabrafeniba atkārtotu devu lietošanas. Pēc dabrafeniba lietošanas pārtraukšanas indukcija pakāpeniski samazinās un ir iespējama jutīgo CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19, UDP glikuronoziltransferāzes (UGT) un transportētāju substrātu (piem., Pgp vai MRP‑2) koncentrācijas paaugstināšanās; pacienti ir jākontrolē, vai nerodas toksicitāte, un šo līdzekļu devas var būt jāpielāgo.

*In vitro* dabrafenibs ir CYP3A4 inhibitors, pamatojoties uz darbības mehānismu. Tādēļ pirmajās ārstēšanas dienās var novērot pārejošu CYP3A4 inhibīciju.

Dabrafeniba ietekme uz vielu transporta sistēmām

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

Kombinācija ar trametinibu

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

Ja dabrafenibs tiek lietots kombinācijā ar trametinibu, skatiet norādījumus par zāļu mijiedarbību dabrafeniba un trametiniba zāļu apraksta 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

Uztura ietekme uz dabrafenibu

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

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

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

Grūtniecība

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

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai dabrafenibs izdalās cilvēka pienā. Tā kā daudzas zāles izdalās cilvēka pienā, nevar izslēgt risku bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar dabrafenibu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

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

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

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

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

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

Dabrafeniba drošums, lietojot kombinācijā ar trametinibu, tika izvērtēts integrētajā drošuma populācijā, ko veidoja 1 076 pacienti, kuriem ir nerezecējama vai metastātiska melanoma ar BRAF V600 mutāciju, BRAF mutācijas pozitīva III pakāpes melanoma, pēc pilnīgas tās rezekcijas (adjuvanta ārstēšana) un progresējošs NSCLC un kuri tika ārstēti ar dabrafenibu 150 mg divas reizes dienā un trametinibu 2 mg vienu reizi dienā. 559 no šiem pacientiem lietoja kombināciju melanomai ar BRAF V600 mutāciju divos randomizētos III fāzes pētījumos ‑ MEK115306(COMBI‑d) un MEK116513 (COMBI‑v), 435 lietoja kombināciju BRAF mutācijas pozitīvas III pakāpes melanomas pēc pilnīgas tās rezekcijas adjuvantai ārstēšanai randomizētā III fāzes pētījumā BRF115532 (COMBI-AD) un 82 lietoja kombināciju NSCLC ar BRAF V600 mutāciju vairāku grupu nerandomizētā II fāzes pētījumā BRF113928 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

*Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā*

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

**3. tabula Nevēlamās blakusparādības, lietojot dabrafenibu monoterapijā**

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

**4. tabula Nevēlamās blakusparādības, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums (visas pakāpes)** | **Nevēlamās blakusparādības** |
| **Infekcijas un infestācijas** | Ļoti bieži | Nazofaringīts |
| Bieži | Urīnizvades sistēmas infekcija |
| Celulīts |
| Folikulīts |
| Paronīhija |
| Pustulozi izsitumi |
| **Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)** | Bieži | Ādas plakanšūnu karcinomaa |
| Papilomab |
| Seborejiskā keratoze |
| Retāk | Jauna primāra melanomac |
| Akrohordons (ādas izaugumi) |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | Bieži | Neitropēnija |
| Anēmija |
| Trombocitopēnija |
| Leikopēnija |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | Retāk | Paaugstināta jutībad |
| Sarkoidoze |
| Reti | Hemofagocītiska limfohistiocitoze |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | Ļoti bieži | Samazināta ēstgriba |
| Bieži | Dehidratācija |
| Hiponatriēmija |
| Hipofosfatēmija |
| Hiperglikēmija |
| Nav zināms | Audzēja sabrukšanas sindroms |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | Ļoti bieži | Galvassāpes |
| Reibonis |
| Bieži | Perifēra neiropātija (tai skaitā sensora un motora neiropātija) |
| **Acu bojājumi** | Bieži | Neskaidra redze |
| Redzes traucējumi |
| Uveītse |
| Retāk | Horioretinopātija |
| Tīklenes atslāņošanās |
| Periorbitāla tūska |
| **Sirds funkcijas traucējumi** | Bieži | Samazināta izsviedes frakcija |
| Atrioventrikulāra blokādef |
| Retāk | Bradikardija |
| Nav zināmi | Miokardīts |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | Ļoti bieži | Hipertensija |
| Asiņošanag |
| Bieži | Hipotensija |
| Limfedēma |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | Ļoti bieži | Klepus |
| Bieži | Aizdusa |
| Retāk | Pneimonīts |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | Ļoti bieži | Sāpes vēderāh |
| Aizcietējums |
| Caureja |
| Slikta dūša |
| Vemšana |
| Bieži | Sausa mute |
| Stomatīts |
| Retāk | Pankreatīts |
| Kolīts |
| Reti | Kuņģa‑zarnu trakta perforācija |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | Ļoti bieži | Sausa āda |
| Nieze |
| Izsitumi |
| Eritēmai |
| Bieži | Aknes tipa dermatīts |
| Aktīniskā keratoze |
| Svīšana naktī |
| Hiperkeratoze |
| Alopēcija |
| Palmāri–plantāras eritrodizestēzijas sindroms |
| Ādas bojājumi |
| Hiperhidroze |
| Panikulīts |
| Ādas plīsumi |
| Fotosensitivitāte |
| Retāk | Akūta febrila neitrofila dermatoze |
| Nav zināmi | Stīvensa-Džonsona sindroms |
| Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem |
| Eksfoliatīvs ģeneralizēts dermatīts |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | Ļoti bieži | Artralģija |
| Mialģija |
| Sāpes ekstremitātēs |
| Muskuļu spazmasj |
| **Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi** | Retāk | Nieru mazspēja |
| Nefrīts |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | Ļoti bieži | Nogurums |
| Drebuļi |
| Astēnija |
| Perifēra tūska |
| Drudzis |
| Gripai līdzīga slimība |
| Bieži | Gļotādas iekaisums |
| Sejas tūska |
| **Izmeklējumi** | Ļoti bieži | Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis |
| Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis |
| Bieži | Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs |
| Paaugstināts gamma‑glutamiltransferāzes līmenis |
| Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs |
| MEK116513 drošuma profils kopumā ir līdzīgs MEK115306 drošuma profilam ar šādiem izņēmumiem: 1) Salīdzinot ar MEK115306, šādām blakusparādībām ir augstāka biežuma kategorija: muskuļu spazmas (ļoti bieži); nieru mazspēja un limfātiskā tūska (bieži); akūta nieru mazspēja (retāk); 2) MEK116513, bet ne MEK115306, ir novērotas šādas blakusparādības: sirds mazspēja, kreisā kambara disfunkcija, intersticiāla plaušu slimība (retāk); 3) MEK116513 un BRF115532, bet ne MEK115306 un BRF113928 novērotas šādas nevēlamas blakusparādības: rabdomiolīze (retāk).  a Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC - *Cutaneous squamous cell carcinoma*): SCC, ādas SCC, SCC *in situ* (Bouena slimība) un keratoakantoma.  b Papiloma, ādas papiloma.  c Ļaundabīga melanoma, metastātiska ļaundabīga melanoma un virspusējas izplatības III pakāpes melanoma.  d Ietver paaugstinātu jutību pret zālēm.  e Iekļauj biokulārā panuveīta vai biokulārā iridociklīta gadījumus, kas liecina par Fogta-Kojanagi-Harada sindromu.  f Atrioventrikulāra blokāde, atrioventrikulāra blokāde (pirmās pakāpes), atrioventrikulāra blokāde (otrās pakāpes), pilnīga atrioventrikulārā blokāde.  g Asiņošana dažādās ķermeņa vietās, tai skaitā intrakraniāla asiņošana un asiņošana ar letālu iznākumu.  h Sāpes vēdera augšdaļā un sāpes vēdera lejas daļā.  i Eritēma, ģeneralizēta eritēma.  j Muskuļu spazmas, skeleta-muskuļu stīvums. | | |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Ādas plakanšūnu karcinoma*

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

*Jauna primāra melanoma*

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

*Ļaundabīgs audzējs (ne ādas)*

MAP kināžu signālceļa aktivēšana šūnās ar savvaļas tipa BRAF, kuras ir pakļautas BRAF inhibitoru iedarbībai, var paaugstināt ļaundabīgu audzēju (ne ādas), tai skaitā ar RAS mutācijām saistītu audzēju risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Par ne‑ādas ļaundabīgiem audzējiem ziņots 1 % (6/586) pacientu integrētajā drošuma populācijā, lietojot dabrafenibu monoterapijas veidā, un <1 % (8/1 076) pacientu integrētajā drošuma populācijā, lietojot dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. III fāzes pētījumā BRF115532 (COMBI AD) melanomas adjuvantā terapijā 1% (5/435) pacientu, kuri saņēma dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu, salīdzinot ar <1% (3/432) pacientu, kuri saņēma placebo, attīstījās ļaundabīgi audzēji, kas nav saistīti ar ādu. Ilgstošas (līdz 10 gadiem) novērošanas laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas par ļaundabīgiem audzējiem, kas nav saistīti ar ādu, ziņoja 9 papildu pacienti kombinētās terapijas grupā un 4 pacienti placebo grupā. Lietojot dabrafenibu monoterapijā un kombinācijā ar trametinibu, konstatēti ar RAS saistīti ļaundabīgi audzēji. Jābūt nodrošinātai pacientu uzraudzībai atbilstoši klīniskajiem apstākļiem.

*Asiņošana*

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

*KKIF samazināšanās*/*kreisā kambara disfunkcija*

KKIF samazinājums integrētajā drošuma populācijā ziņots 6 % (65/1 076) pacientu, kuri tika ārstēti ar dabrafenibu kombinācijā ar trametinibu. Vairums gadījumu bija asimptomātiski un atgriezeniski. Dabrafeniba klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti, kuriem KKIF vērtība bija zemāka par iestādes noteikto normas apakšējo robežu. Dabrafenibs kombinācijā ar trametinibu piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir traucējumi, kas var negatīvi ietekmēt kreisā kambara darbību. Lūdzam skatīt trametiniba zāļu aprakstu.

*Drudzis*

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

*Aknu darbības traucējumi*

Dabrafeniba un trametiniba kombinācijas klīniskajos pētījumos, ziņots par nevēlamām blakusparādībām, lūdzam skatiet trametiniba zāļu aprakstu.

*Hipertensija*

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

*Artralģija*

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

*Hipofosfatēmija*

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

*Pankreatīts*

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

*Nieru mazspēja*

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

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki pacienti*

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

Dabrafeniba un trametiniba kombinācijas integrētajā drošuma populācijā (n = 1 076) 265 pacientiem (25 %) vecums bija ≥ 65 gadi; 62 pacientiem (6 %) bija ≥ 75 gadi. Tādu pacientu proporcionālais daudzums, kuriem radās nevēlamās blakusparādības (NBP), starp pētāmajām personām, kuru vecums bija < 65 gadi, un starp pētāmajām personām, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija līdzīgs visos pētījumos. Pacientiem, kuru vecums bija ≥ 65 gadi, bija lielāka tādu NBP un būtisku nevēlamu blakusparādību (BNBP) varbūtība, kuru rezultātā tika pilnībā izbeigta zāļu lietošana, samazināta deva un pārtraukta zāļu lietošana, salīdzinot ar pacientiem, kuru vecums bija < 65 gadiem.

*Dabrafeniba un trametiniba kombinācija pacientiem ar metastāzēm galvas smadzenēs*

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/risku attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

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

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

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

Darbības mehānisms

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

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

**5. tabula Kināzes inhibējošā dabrafeniba aktivitāte pret RAF kināzēm**

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

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

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

*Kombinācija ar trametinibu*

Trametinibs ir atgriezenisks, izteikti selektīvs, allostērisks mitogēnu aktivētās ekstracelulāro signālu regulētās kināzes 1 (MEK1) un MEK2 aktivācijas un kināžu aktivitātes inhibitors. MEK proteīni ir daļa no ekstracelulāro signālu regulētās kināzes (ERK) ceļa.

Tādējādi trametinibs un dabrafenibs šajā ceļā inhibē divas kināzes, MEK un RAF, un tāpēc kombinācija nodrošina kopīgu kināžu ceļa inhibīciju. Dabrafeniba un trametiniba kombinācija *in vitro* uzrādīja pretaudzēju aktivitāti BRAF V600 mutācijas pozitīvām melanomas šūnu līnijās un pagarina rezistences rašanās laiku *in vivo* BRAF V600 mutācijas pozitīvos melanomas ksenotransplantātos.

*BRAF mutācijas statusa noteikšana*

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Nerezecējama vai metastātiska melanoma*

* *Dabrafeniba kombinācija ar trametinibu*

*Iepriekš neārstētu pacientu ārstēšana*

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

Pētījums MEK115306 (COMBI‑d)

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

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

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

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

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

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

Dabrafenibs + Trametinibs

0,0

0,2

0,4

0,6

0,8

1,0

0

6

1

2

1

8

2

4

3

0

3

6

4

2

4

8

5

4

6

0

6

6

7

2

78

211

188

145

113

98

86

79

71

63

60

57

54

12

0

212

175

137

104

84

69

60

56

54

51

50

46

10

0

Dabrafenibs + Placebo

**Aprēķinātā izdzīvošanas funkcija**

**Laiks kopš randomizācijas (mēneši)**

Riskam pakļauto pacientu skaits:

Dabrafenibs + Trametinibs

Dabrafenibs + Placebo

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Primārā analīze (datu apkopošanas datums: 26-Aug-2013)** | | **Atjauninātā analīze (datu apkopošanas datums: 12-Jan-2015)** | | **5 gadu analīze**  **(datu apkopošanas datums: 10-Dec-2018)** | |
| **Mērķa kritērijs** | **Dabrafenibs +**  **Trametinibs (n = 211)** | **Dabrafenibs +**  **Placebo (n = 212)** | **Dabrafenibs +**  **Trametinibs (n = 211)** | **Dabrafenibs +**  **Placebo (n = 212)** | **Dabrafenibs +**  **Trametinibs (n = 211)** | **Dabrafenibs +**  **Placebo (n = 212)** |
| **PFS**a | | | | | | |
| Slimības progresēšana vai nāve, n (%) | 102 (48) | 109 (51) | 139 (66) | 162 (76) | 160 (76) | 166 (78) |
| PFS mediāna (mēneši)  (95 % TI) | 9,3  (7,7, 11,1) | 8,8  (5,9, 10,9) | 11.0  (8,0, 13,9) | 8,8  (5,9, 9,3) | 10,2  (8,1; 12,8) | 8,8  (5,9; 9,3) |
| Riska attiecība  (95 % TI) | 0,75  (0,57, 0,99) | | 0,67  (0,53, 0,84) | | 0,73  (0,59:0,91) | |
| p vērtība | 0,035 | | <0,001 | | NP | |
| **ORR**b  % (95 % TI) | 67  (59,9, 73,0) | 51  (44,5, 58,4) | 69  (61,8,74,8) | 53  (46,3, 60,2) | 69  (62,5; 75,4) | 54  (46,8; 60,6) |
| ORR starpība  (95 % TI) | 15e  (5,9, 24,5) | | 15e  (6,0, 24,5) | | NP | |
| p vērtība | 0,0015 | | 0,0014 | | NP | |
| **DoRc (mēneši)**  mediāna  (95 % TI) | 9,2d  (7,4, NS) | 10,2d  (7,5, NS) | 12,9  (9,4,19,5) | 10,6  (9,1, 13,8) | 12,9  (9,3; 18,4) | 10,2  (8,3; 13,8) |
| a Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pētnieka vērtējumā).  b Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs = pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija.  c Atbildes reakcijas ilgums.  d Ziņošanas laikā, kad lielākā daļa (≥ 59 %) pētnieka vērtētu atbildes reakciju joprojām turpinājās.  e ORR atšķirība, kas aprēķināta, pamatojoties uz ORR rezultātu, un nav noapaļota.  f atjauninātā analīze nebija iepriekš plānota, un p-vērtība netika koriģēta vairākkārtējai pārbaudei.  NS = nav sasniegts.  NP = nav piemērojams | | | | | | |

Pētījums MEK116513 (COMBI‑v)

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

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

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

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

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

**2. attēls Pētījuma MEK116513 Kaplana‑Meijera vispārējās dzīvildzes līkne**

Dabrafenibs + Trametinibs

0,0

0,2

0,4

0,6

0,8

1,0

**Laiks kopš randomizācijas (mēneši)**

0

6

1

2

1

8

2

4

3

0

3

6

4

2

4

8

5

4

6

0

6

6

7

2

78

Riskam pakļauto pacientu skaits:

Vemurafenibs

352

311

246

201

171

151

140

130

118

109

104

49

4

0

352

287

201

154

120

104

94

86

78

72

65

30

1

0

**Aprēķinātā izdzīvošanas funkcija**

Vemurafenibs

Dabrafenibs + Trametinibs

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | |  | |
| **Mērķa kritērijs** | **Dabrafenibs +**  **Trametinibs**  **(n = 352)** | **Vemurafenibs**  **(n = 352)** | **Dabrafenibs +**  **Trametinibs**  **(n = 352)** | **Vemurafenibs**  **(n = 352)** |
| **PFSa** | | | | |
| Slimības progresēšana vai nāve,  n (%) | 166 (47) | 217 (62) | 257 (73) | 259 (74) |
| PFS mediāna (mēneši)  (95 % TI) | 11,4  (9,9, 14,9) | 7,3  (5,8, 7,8) | 12,1  (9,7; 14,7) | 7,3  (6,0; 8,1) |
| Riska attiecība  (95 % TI) | 0,56  (0,46, 0,69) | | 0,62  (0,52, 0,74) | |
| p vērtība | <0,001 | | NP | |
| **ORRb**  % (95 % TI) | 64  (59,1, 69,4) | 51  (46,1, 56,8) | 67  (62,2; 72,2) | 53  (47,2; 57,9) |
| ORR atšķirība  (95 % TI) | 13  (5,7, 20,2) | | NP | |
| p vērtība | 0,0005 | | NP | |
| **DoRc (mēneši)**  mediāna  (95 % TI) | 13,8d  (11,0, NS) | 7,5d  (7,3, 9,3) | 13,8  (11,3; 18,6) | 8,5  (7,4; 9,3) |
| a Dzīvildze bez slimības progresēšanas (pētnieka vērtējumā).  b Vispārējais atbildes reakcijas rādītājs = pilnīga atbildes reakcija + daļēja atbildes reakcija.  c Atbildes reakcijas ilgums.  d Ziņošanas laikā, kad lielākā daļa (≥ 59 % dabrafenibs+trametinibs un 42% vemurafenibs) pētnieka vērtētu atbildes reakciju joprojām turpinājās.  NS = nav sasniegts.  NP = nav piemērojams | | | | |

*Iepriekšēja BRAF inhibitoru terapija*

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

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

*Pacienti ar metastāzēm galvas smadzenēs*

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

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

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

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

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

* *Dabrafeniba monoterapija*

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

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

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Dati**  **2011. gada 19. decembrī** | | | **Dati**  **2012. gada 25. jūnijā** | |
|  | **Dabrafenibs**  **n = 187** | **DTIC**  **n = 63** | | **Dabrafenibs**  **n = 187** | **DTIC**  **n = 63** |
| **Dzīvildze bez slimības progresēšanas** | | |  | | |
| Mediāna, mēneši (95 % TI) | 5,1 (4,9, 6,9) | 2,7 (1,5, 3,2) | | 6,9 (5,2, 9,0) | 2,7 (1,5, 3,2) |
| RA (95 % TI) | 0,30 (0,18, 0,51)  P < 0,0001 | | | 0,37 (0,24, 0,58)  P < 0,0001 | |
| **Vispārēja atbildes reakcijaa** | | |  | | |
| % (95 % TI) | 53 (45,5, 60,3) | 19 (10,2, 30,9) | | 59 (51,4, 66,0) | 24 (14, 36,2) |
| **Atbildes reakcijas ilgums** | | |  | | |
| Mediāna, mēneši (95 % TI) | n = 99  5,6 (4,8, NS) | n = 12  NS (5,0, NS) | | n = 110  8,0 (6,6, 11,5) | n = 15  7,6 (5,0, 9,7) |
| Saīsinājumi: TI: ticamības intervāls; DTIC: dakarbazīns; RA: riska attiecība; NS: nav sasniegts.  a Definēta kā apstiprināta pilnīga + daļēja atbildes reakcija. | | | | | |

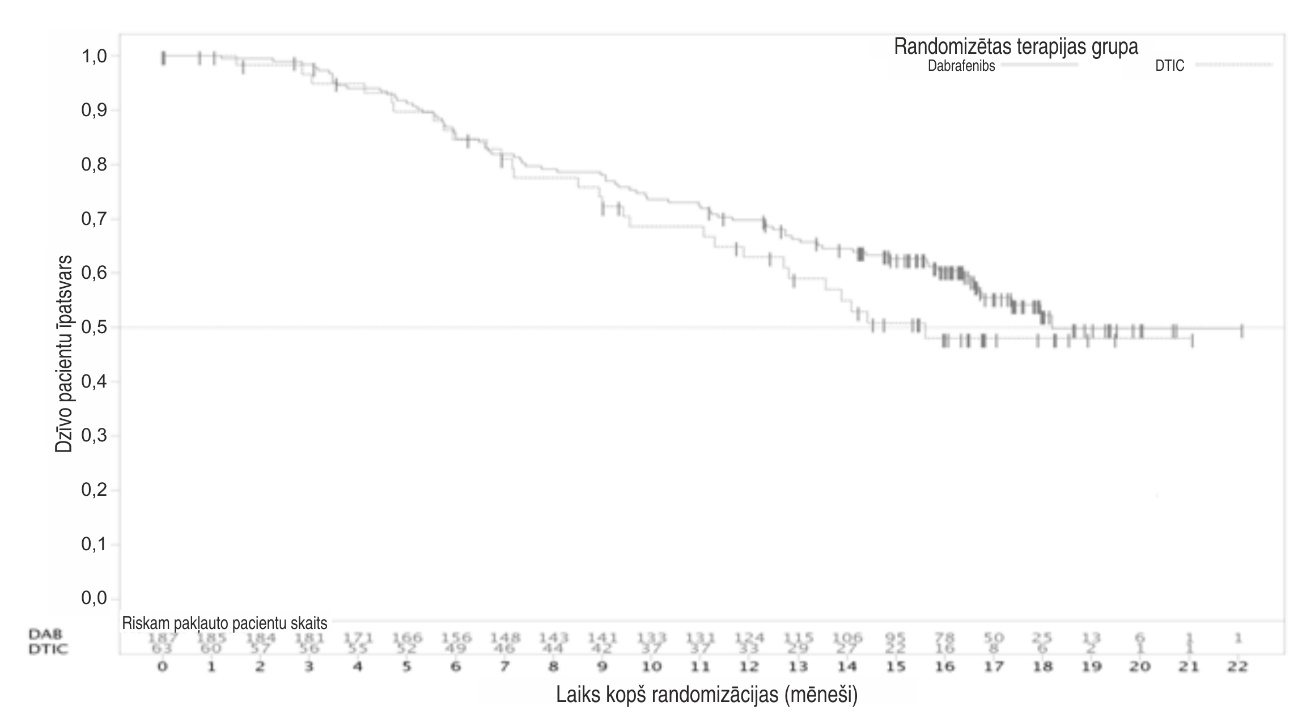
2012. gada 25. jūnijā trīsdesmit pieci indivīdi (55,6 %) no 63 DTIC grupā randomizētajiem pacientiem bija pārgājuši uz dabrafeniba lietošanu, un 63 % indivīdu, kuri bija randomizēti dabrafeniba grupā, un 79 % indivīdu, kuri bija randomizēti DTIC grupā, bija progresējusi slimība vai iestājusies nāve.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

**12. tabula Primārās un post‑hoc analīzes dati par dzīvildzi**

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

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

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



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

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

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējais intrakraniālas atbildes reakcijas rādītājs (OIRR ‑ *overall intracranial response rate*) V600E pacientu populācijā pētnieku vērtējumā. Apstiprinātie OIRR un citi efektivitātes rezultāti pētnieka vērtējumā ir sniegti13. tabulā.

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Visa ārstēto pētāmo personu populācija** | | | |
|  | **BRAF V600E (primāri)** | | **BRAF V600K** | |
|  | **A kohorta**  **n = 74** | **B kohorta**  **n = 65** | **A kohorta**  **n = 15** | **B kohorta**  **n = 18** |
| **Kopējais intrakraniālas atbildes reakcijas rādītājs**, % (95 % TI)a | | | |  |
|  | 39 % (28,0, 51,2)  P < 0,001b | 31 % (19,9, 43,4)  P < 0,001b | 7 % (0,2, 31,9) | 22 % (6,4, 47,6) |
| **Intrakraniālas atbildes reakcijas ilgums, mediāna, mēneši (95 % TI)** | | | | |
|  | n = 29  4,6 (2,8, NS) | n = 20  6,5 (4,6, 6,5) | n = 1  2,9 (NS, NS) | n = 4  3,8 (NS, NS) |
| **Vispārējā atbildes reakcija, % (95 % TI)a** | | | | |
|  | 38 % (26,8, 49,9) | 31 % (19,9, 43,4) | 0 (0, 21,8) | 28 % (9,7, 53,5) |
| **Atbildes reakcijas ilgums, mediāna, mēneši (95 % TI)** | | | | |
|  | n = 28  5,1 (3,7, NS) | n = 20  4,6 (4,6, 6,5) | NP | n = 5  3,1 (2,8, NS) |
| **Dzīvildze bez slimības progresēšanas, mediāna, mēneši (95 % TI)** | | | | |
|  | 3,7 (3,6, 5,0) | 3,8 (3,6, 5,5) | 1,9 (0,7, 3,7) | 3,6 (1,8, 5,2) |
| **Vispārējā dzīvildze, mediāna, mēneši (95% TI)** | | | | |
| Mediāna, mēneši | 7,6 (5,9, NS) | 7,2 (5,9, NS) | 3,7 (1,6, 5,2) | 5,0 (3,5, NS) |
| Saīsinājumi: TI: ticamības intervāls; NS: nav sasniegts; NP: nav piemērojams.  a apstiprināta atbildes reakcija.  b pētījuma plānojums bija tāds, lai apstiprinātu vai noraidītu nulles hipotēzi par OIRR ≤ 10 % (pamatojoties uz vēsturiski iegūtiem rezultātiem) par labu alternatīvajai hipotēzei par OIRR ≥ 30% pētāmajām personām ar pozitīvu BRAF V600E mutāciju statusu. | | | | |

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

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

Pētnieka vērtējumā apstiprinātais atbildes reakcijas rādītājs pacientiem ar BRAF V600E metastātisku melanomu (n = 76) bija 59 % (95 % TI: 48,2, 70,3), un DoR mediāna bija 5,2 mēneši (95 % TI: 3,9, nav aprēķināms), pamatojoties uz 6,5 mēnešu novērošanas laika mediānu. Pacientiem ar metastātisku melanomu, kurai bija pozitīvs BRAF V600K mutāciju statuss (n = 16), atbildes reakcijas rādītājs bija 13 % (95 % TI: 0,0, 28,7), un DoR mediāna bija 5,3 mēneši (95 % TI: 3.7, 6.8). Lai gan nelielais pacientu skaits bija ierobežojošs faktors, OS mediāna bija atbilstoša datiem, kuri iegūti pacientiem ar pozitīvu BRAF V600E mutāciju statusu.

III pakāpes melanomas adjuvanta ārstēšana

*BRF115532 (COMBI-AD)*

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

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

Kopumā 870 pacienti tika randomizēti kombinētas terapijas (n=438) un placebo (n=432) grupās. Vairums pacientu bija baltās rases (99%) un vīrieši (55%), ar vecuma mediānu 51 gads (18% bija ≥65 gadi). Pētījumā iekļāva pacientus ar visām III pakāpes slimības apakšgrupām pirms rezekcijas; 18% no šiem pacientiem bija skarti limfmezgli, ko identificēja tikai mikroskopiski, un nebija primārā audzēja čūlošanās. Vairumam pacientu bija BRAF V600E mutācija (91%).

Novērojuma laika mediāna primārās analīzes laikā bija 2,83 gadi dabrafeniba kombinācijā ar trametinibu grupā un 2,75 gadi placebo grupā.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Dabrafenibs + Trametinibs** | **Placebo** |
| **RFS parametrs** | **N=438** | **N=432** |
| Notikumu skaits, n (%)  Slimības atjaunošanās  Recidīvs ar distālām metastāzēm  Nāve | 166 (38%)  163 (37%)  103 (24%)  3 (<1%) | 248 (57%)  247 (57%)  133 (31%)  1 (<1%) |
| Mediāna (mēneši)  (95% TI) | NN  (44,5; NN) | 16,6  (12,7; 22,1) |
| Riska attiecība[1]  (95% TI)  p-vērtība[2] | 0,47  (0,39; 0,58)  1,53×10-14 | |
| 1- gada rādītājs (95% TI) | 0,88 (0,85; 0,91) | 0,56 (0,51; 0,61) |
| 2- gada rādītājs (95% TI) | 0,67 (0,63; 0,72) | 0,44 (0,40; 0,49) |
| 3- gada rādītājs (95% TI) | 0,58 (0.54; 0,64) | 0,39 (0,35; 0,44) |
| [1] Riska attiecība (HR – *hazard ratio*) ir iegūta no stratificēta *Pike* modeļa.  [2] P-vērtība ir iegūta no divpusēji stratificēta log-rank testa (stratifikācijas faktori bija slimības pakāpe - IIIA salīdzinot ar IIIB un salīdzinot ar IIIC un BRAF V600 mutācijas tips – V600E salīdzinot ar V600K).  NN = nav nosakāms. | | |

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

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

1,0

0,9

0,8

0,7

0,6

0,5

0,4

0,3

0,2

0,1

0,0

**Laiks kopš randomizācijas (mēneši)**

20

22

24

14

16

18

8

10

12

6

0

2

4

46

48

50

40

42

44

34

36

38

32

26

28

30

72

74

76

66

68

70

60

62

64

58

52

**Dzīvo bez recidīva proporcija**

54

56

78

80

281

275

262

335

324

298

381

372

354

391

438

413

405

210

204

202

221

217

213

233

229

228

236

256

249

242

17

8

6

80

45

38

133

109

92

156

199

195

176

2

0

178

175

168

204

199

185

263

243

219

280

432

387

322

137

136

133

143

140

139

151

147

146

157

166

164

158

13

1

1

56

35

26

99

80

69

115

133

132

121

2

0

Dabrafenibs

+

Trametinibs

Placebo

Riskam pakļauto pacientu skaits

Dabrafenibs

+

trametinibs

Placebo

N Notikumi Mediāna, mēneši (95% TI)

438 190 NA (47,9; NA)

432 262 16,6 (12,7; 22,1)

Recidīva HR = 0,51

95% TI (0,42; 0,61)

Grupa

Galīgās OS analīzes laikā novērošanas ilguma mediāna bija 8,3 gadi kombinētas terapijas grupā un 6,9 gadi placebo grupā. Novērotā OS atšķirība nebija statistiski nozīmīga (HR: 0,80; 95% TI: 0,62; 1,01) ar 125 notikumiem (29%) kombinētas terapijas grupā un 136 notikumiem (31%) placebo grupā. Aprēķinātais 5 gadu OS rādītājs bija 79% kombinētas terapijas grupā un 70% placebo grupā, un aprēķinātais 10 gadu OS rādītājs bija 66% kombinācijas grupā un 63% placebo grupā.

*Nesīkšūnu plaušu vēzis*

*Pētījums BRF113928*

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

Kohortas pētījumā tiek iekļautas secīgi:

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

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

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mērķa kritērijs** | **Vērtētājs** | **Kombinētas terapijas pirmais kurss**  **N=361** | **Kombinētas terapijas otrs un tālāks kurss**  **N=571** |
| Kopējā apstiprinātā atbildes reakcija n (%)  (95% TI) | Pētnieks  IRC | 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) |
| DoR mediāna  Mēneši (95% TI) | Pētnieks  IRC | 10,2 (8,3; 15,2)  15,2 (7,8; 23,5) | 9,8 (6,9; 18,3)  12,6 (5,8; 26,2) |
| PFS mediāna  Mēneši (95% TI) | Pētnieks  IRC | 10,8 (7,0; 14,5)  14,6 (7,0; 22,1) | 10,2 (6,9; 16,7)  8,6 (5,2; 16,8) |
| OS mediāna  Mēneši (95% TI) | ‑ | 17,3 (12,3; 40,2) | 18,2 (14,3; 28,6) |
| 1 Datu vākšanas beigu datums: 2021. gada 7. janvāris. | | | |

QT intervāla pagarināšanās

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

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

*Citi pētījumi - drudža vadības analīze*

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

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

Pediatriskā populācija

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

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas dabrafenibs uzsūcas, un laika mediāna, kādā tiek sasniegta maksimālā koncentrācija plazmā, ir 2 stundas pēc devas lietošanas. Iekšķīgi lietota dabrafeniba vidējā absolūtā biopieejamība ir 95 % (90 % TI: 81, 110 %). Dabrafeniba iedarbība (Cmax un AUC) palielinājās proporcionāli devai robežās no 12 līdz 300 mg, pēc vienreizējas devas lietošanas, taču, lietojot atkārtotu devu veidā divas reizes dienā, palielinājums bija mazāks nekā proporcionāli devai. Atkārtotas lietošanas gadījumā novēroja iedarbības samazināšanos, iespējams, pašām zālēm inducējot savu metabolismu. Vidējais akumulācijas AUC, vērtējot 18. dienu pret 1. dienu, bija 0,73. Pēc 150 mg devas lietošanas divas reizes dienā Cmax, AUC(0‑) un koncentrācija pirms zāļu devas lietošanas (C) vidējā ģeometriskā vērtība bija attiecīgi 1478 ng/ml, 4 341 ng\*hr/ml un 26 ng/ml.

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

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Zāļu mijiedarbības

*Citu zāļu ietekme uz dabrafenibu*

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

*Dabrafeniba ietekme uz citām zālēm*

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

Eliminācija

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

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

Īpašas pacientu grupas

*Aknu darbības traucējumi*

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

*Nieru darbības traucējumi*

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

*Gados vecāki pacienti*

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

*Ķermeņa masa un dzimums*

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

*Rase*

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

*Pediatriskā populācija*

Dabrafeniba farmakokinētiskā iedarbība pusaudžiem, lietojot atbilstoši ķermeņa masai pielāgotas devas, bija pieaugušajiem novērotajā diapazonā.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

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

Kombinētajos mātīšu fertilitātes un agrīnās embrionālās un embriofetālās attīstības pētījumos ar žurkām dzelteno ķermeņu skaits olnīcās grūsnām mātītēm samazinājās, lietojot 300 mg/kg dienā (kas aptuveni 3 reizes pārsniedza klīnisko iedarbību cilvēkam, rēķinot pēc AUC), taču ietekmes uz estrālo ciklu, pārošanos vai fertilitātes rādītājiem nebija. Lietojot devu 300 mg/kg dienā, novēroja attīstības toksicitāti, tai skaitā embrioletalitāti, kambaru starpsienas defektus un aizkrūts dziedzera formas izmaiņas, savukārt, lietojot devu ≥ 20 mg/kg dienā (≥ 0,5 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, rēķinot pēc AUC), novēroja aizkavētu skeleta veidošanos un samazinātu augļa svars.

Tēviņu fertilitātes pētījumi ar dabrafenibu nav veikti. Tomēr atkārtotu devu pētījumos žurkām un suņiem novēroja sēklinieku deģenerāciju/ izsīkumu (≥ 0,2 reizes pārsniedz klīnisko iedarbību cilvēkam, rēķinot pēc AUC). Pēc 4 nedēļu atveseļošanās perioda žurkām un suņiem joprojām bija vērojamas izmaiņas sēkliniekos (skatīt 4.6. apakšpunktu).

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

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

Juvenīlās toksicitātes pētījumos ar žurkām (≥ 0,2 reizes pārsniedzot klīnisko iedarbību cilvēkiem, rēķinot pēc AUC) novēroja ietekmi uz augšanu (mazāks garo kaulu garums), nieru toksicitāti (nogulsnes kanāliņos, kortikālu cistu un tubulāra bazofīlijas sastopamības palielināšanās, kā arī urīnvielas un/vai kreatinīna koncentrācijas atgriezeniska paaugstināšanās) un testikulāru toksicitāti (deģenerācija un kanāliņu paplašināšanās).

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

Kombinācija ar trametinibu

Pētījumā ar suņiem, kurā trametinibu un dabrafenibu lietoja kombinācijā 4 nedēļas, kuņģa un zarnu trakta toksicitātes pazīmes un samazināta aizkrūts dziedzera limfoīdo šūnu veidošanās tika novērota, lietojot mazākas devas, nekā lietojot suņiem trametinibu vienu pašu. Citādi, tika novērota līdzīga toksicitāte kā salīdzināmos monoterapijas pētījumos.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Kapsulu saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija stearāts

Koloidāls silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E171)

Hipromeloze (E464)

Apdrukas tinte

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Šellaka

Propilēnglikols

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

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

Katra pudele satur 28 vai 120 cietās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2013. gada 26. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. maijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

**II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

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

**A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57

1526, Ljubljana

Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57

1000, Ljubljana

Slovēnija

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

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

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

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tafinlar 50 mg cietās kapsulas

*dabrafenibum*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

28 kapsulas

120 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Satur mitruma uzsūcēju. To nedrīkst izņemt vai norīt.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/865/001 28 kapsulas

EU/1/13/865/002 120 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tafinlar 50 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tafinlar 50 mg kapsulas

*dabrafenibum*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

28 kapsulas

120 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/865/001 28 kapsulas

EU/1/13/865/002 120 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tafinlar 75 mg cietās kapsulas

*dabrafenibum*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

28 kapsulas

120 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Satur mitruma uzsūcēju. To nedrīkst izņemt vai norīt.

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/865/003 28 kapsulas

EU/1/13/865/004 120 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tafinlar 75 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tafinlar 75 mg kapsulas

*dabrafenibum*

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

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

28 kapsulas

120 kapsulas

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/13/865/003 28 kapsulas

EU/1/13/865/004 120 kapsulas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**Tafinlar 50 mg cietās kapsulas**

**Tafinlar 75 mg cietās kapsulas**

*dabrafenibum*

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

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.

* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Tafinlar un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Tafinlar lietošanas

3. Kā lietot Tafinlar

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Tafinlar

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Tafinlar un kādam nolūkam to lieto**

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

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

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

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

**2. Kas Jums jāzina pirms Tafinlar lietošanas**

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

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

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

**Nelietojiet Tafinlar šādos gadījumos**

* **ja Jums ir alerģija** pret dabrafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka tas attiecināms uz Jums, konsultējieties ar ārstu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

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

* ir jebkādi **aknu darbības traucējumi**;
* ir vai jebkad iepriekš ir bijuši jebkādi **nieru darbības traucējumi**.

Jūsu ārsts var paņemt asins paraugus, lai kontrolētu Jūsu aknu un nieru darbību, kamēr Jūs lietojat Tafinlar.

* **ir bijis cita veida vēzis (ne melanoma vai NSCLC),** jo Jums var būt lielāks risks, ka Tafinlar lietošanas laikā attīstīsies ādas vēzis un vēzis citā orgānā (ne ādā).

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

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

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

**Stāvokļi, kuriem Jums jāpievērš uzmanība**

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

***Asiņošana***

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

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

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

***Drudzis***

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

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

***Sirdsdarbības traucējumi***

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

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

***Izmaiņas Jūsu ādā, kas var liecināt par jaunu ādas vēzi***

Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un regulāri to lietošanas laikā. **Nekavējoties informējiet savu ārstu,** ja pamanāt jebkādas ādas izmaiņas šo zāļu lietošanas laikā vai pēc ārstēšanas (skatīt arī 4. punktu).

***Acu bojājumi***

**Šo zāļu lietošanas laikā ārstam jāveic Jums acu izmeklējumi.**

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

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

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

***Aknu darbības traucējumi***

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

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

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

***Muskuļu sāpes***

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

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

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

***Kuņģa vai zarnu plīsums (perforācija)***

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

***Nopietnas ādas reakcijas***

Cilvēkiem, kuri lieto Tafinlar kombinācijā ar trametinibu, ziņots par nopietnām ādas reakcijām. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkādas izmaiņas savā ādā (skatīt 4. punktu par simptomiem, kuri jāzina).

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

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

***Imūnās sistēmas traucējumi***

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

***Audzēja sabrukšanas sindroms***

Ja Jums rodas šādi simptomi, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam, jo tas var būt dzīvībai bīstams stāvoklis: slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns, samazināts urīna daudzums un nogurums. Šos simptomus var izraisīt vielmaiņas komplikāciju grupa, kas var rasties vēža ārstēšanas laikā, ko izraisa sabrūkošo vēža šūnu sadalīšanās produkti (audzēja sabrukšanas sindroms vai TLS) un kas var izraisīt nieru darbības izmaiņas (skatīt arī 4. punktu).

**Bērni un pusaudži**

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

**Citas zāles un Tafinlar**

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

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

* **pretapaugļošanās** *(kontracepcijas)* **līdzekļi,** kuri satur hormonus, piemēram, tabletes, injekcijas vai plāksteri;
* varfarīns un acenokumarols, zāles, kuras lieto, lai **šķidrinātu asinis;**
* digoksīns, ko lieto **sirds slimību** ārstēšanai;
* zāles **sēnīšu infekciju** ārstēšanai, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols un posakonazols;
* daži kalcija kanālu blokatori, ko lieto **paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai**, piemēram, diltiazems, felodipīns, nikardipīns, nifedipīns vai verapamils;
* zāles **vēža** ārstēšanai, piemēram, kabazitaksels;
* dažas zāles **taukvielu (lipīdu) līmeņa pazemināšanai** asinīs, piemēram, gemfibrozils;
* dažas zāles, ko lieto noteiktu **psihiatrisku stāvokļu** ārstēšanai, piemēram, haloperidols;
* dažas **antibiotikas**, piemēram, klaritromicīns, doksiciklīns un telitromicīns;
* dažas zāles **tuberkulozes** (TBC) ārstēšanai, piemēram, rifampicīns;
* dažas zāles, kuras pazemina **holesterīna** līmeni, piemēram, atorvastatīns un simvastatīns;
* daži **imūnsupresanti**, piemēram, ciklosporīns, takrolims un sirolims;
* dažas **pretiekaisuma** zāles, piemēram, deksametazons un metilprednizolons;
* dažas zāles **HIV infekcijas** ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs, amprenavīrs, indinavīrs, darunavīrs, delavirdīns, efavirenzs, fosamprenavīrs, lopinavīrs, nelfinavīrs, tipranavīrs, sakvinavīrs un atazanavīrs;
* dažas zāles, ko lieto **sāpju mazināšanai**, piemēram, fentanils un metadons;
* zāles krampju (**epilepsijas**) ārstēšanai, piemēram, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, valproiskābe vai karbamazepīns;
* **antidepresanti, piemēram,** nefazodons un augu valsts līdzeklis divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum)*.
* **Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai,** ja Jūs lietojat jebkuras no šīm zālēm (vai, ja neesat pārliecināts). Ārsts var izlemt pielāgot Jūsu zāļu devu.

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

**Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

**Tafinlar nav ieteicams lietošanai grūtniecības laikā.**

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

**Tafinlar nav ieteicams lietot, barojot bērnu ar krūti.**

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

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

**Fertilitāte ‑ vīriešiem un sievietēm**

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

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

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

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

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

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

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

Šīs blakusparādības ir aprakstas 2. un 4. punktā.

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

**3. Kā lietot Tafinlar**

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

Cik daudz zāļu lietot

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

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

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

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

Kā lietot šīs zāles

Norijiet kapsulas veselas kopā ar ūdeni, vienu pēc otras.

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

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

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

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

Nelietojiet Tafinlar rīta un vakara devas vienlaicīgi.

Ja esat lietojis Tafinlar vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Tafinlar

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

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

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Tafinlar

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

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

**Kā Jums vajadzētu lietot Tafinlar kombinācijā ar trametinibu**

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

**4. Iespējamās blakusparādības**

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

***Iespējamās nopietnās blakusparādības***

*Ar asiņošanu saistīti sarežģījumi*

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

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

*Drudzis*

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

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

*Sirdsdarbības traucējumi*

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

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

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

*Ādas pārmaiņas*

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

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

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

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

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

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

Tafinlar lietošanas laikā regulāri pārbaudiet ādu.

Ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:

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

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

*Acu bojājumi*

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

Uveīts var attīstīties strauji, un simptomi ietver:

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

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

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

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

*Imūnās sistēmas traucējumi*

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

*Audzēja sabrukšanas sindroms*

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas šādi simptomi: slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, krampji, duļķains urīns, samazināts urīna daudzums un nogurums. Tās var būt pazīmes, kas liecina par stāvokli, ko izraisa strauja vēža šūnu sabrukšana, kas dažiem cilvēkiem var būt letāla (audzēja sabrukšanas sindroms vai TLS), skatīt 2. punktu (biežums nav zināms).

**Iespējamās blakusparādības pacientiem, kuri lieto tikai Tafinlar**

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

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

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

*Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)*

* ietekme uz ādu, tai skaitā ādas plakanšūnu vēzis (vēža veids), kārpām līdzīgi izaugumi, ādas izaugumi, nekontrolējami ādas veidojumi vai bojājumi (bazālo šūnu karcinoma), sausa āda, nieze un ādas apsārtums, biezas, zvīņojošās vai sasprēgājušas ādas laukumi (aktīniskā keratoze), ādas bojājums, ādas apsārtuma veidošanās, paaugstināta ādas jutība pret sauli.
* aizcietējums;
* gripai līdzīga slimība;
* nervu slimība, kas var izraisīt sāpes, jušanas zudumu vai tirpoņu plaukstās un pēdās un/vai muskuļu vājumu (perifēra neiropātija).

*Biežas blakusparādības, kas var uzrādīties Jūsu asins analīzēs*

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

*Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)*

* jauna melanoma;
* alerģiska reakcija (paaugstināta jutība);
* acs iekaisums (uveīts, skatīt “Acu bojājumi” iepriekš 4. punktā);
* aizkuņģa dziedzera iekaisums (kas izraisa stipras sāpes vēderā);
* zemādas tauku slāņa iekaisums (panikulīts);
* nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja;
* nieru iekaisums;
* pacelti, sāpīgi, sarkani līdz tumši sarkanīgi-purpursarkani ādas plankumi vai čūlas, kas galvenokārt parādās uz rokām, kājām, sejas un kakla, ar drudzi (akūtas febrila neitrofilas dermatozes pazīmes).

**Iespējamās blakusparādības, lietojot Tafinlar kombinācijā ar trametinibu**

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

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

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

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

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

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

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

*Ļoti biežas blakusparādības, kas var uzrādīties Jūsu asins analīzēs*

* izmainīti aknu darbības rādītāji.

*Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)*

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

*Biežas blakusparādības, kuras var uzrādīties asins analīzēs*

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

*Retākas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)*

* jauna ādas vēža veidošanās (melanoma);
* ādas izaugumi;
* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
* izmaiņas acīs, tai skaitā acu pietūkums, kuru izraisījusi šķidrumu noplūde (horioretinopātija), pret gaismu jutīgas membrānas acu aizmugurē (tīklene) atdalīšanās no acs slāņiem (tīklenes atslāņošanās) un pietūkums ap acīm;
* sirdsdarbības ātrums, kas ir zemāks par normālu, un/vai sirdsdarbības ātruma samazināšanās;
* plaušu iekaisums (pneimonīts);
* aizkuņģa dziedzera iekaisums;
* zarnu iekaisums (kolīts);
* nieru mazspēja;
* nieru iekaisums;
* iekaisuma slimība, kas galvenokārt skar ādu, plaušas, acis un limfmezglus (sarkoidoze);
* pacelti, sāpīgi, sarkani līdz tumši sarkanīgi-purpursarkani ādas plankumi vai čūlas, kas galvenokārt parādās uz rokām, kājām, sejas un kakla, ar drudzi (akūtas febrila neitrofilas dermatozes pazīmes).

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

* plīsums (perforācija) kuņģī vai zarnās.

*Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)*

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

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [[V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Tafinlar**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

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

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Tafinlar satur**

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

**Tafinlar ārējais izskats un iepakojums**

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

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

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

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

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

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Īrija

**Ražotājs**

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57

1526, Ljubljana

Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57

1000, Ljubljana

Slovēnija

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes 764

08013 Barcelona

Spānija

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Vācija

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

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 | **Lietuva**  SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  Tel: +370 5 269 16 50 |
| **България**  Novartis Bulgaria EOOD  Тел: +359 2 489 98 28 | **Luxembourg/Luxemburg**  Novartis Pharma N.V.  Tél/Tel: +32 2 246 16 11 |
| **Česká republika**  Novartis s.r.o.  Tel: +420 225 775 111 | **Magyarország**  Novartis Hungária Kft.  Tel.: +36 1 457 65 00 |
| **Danmark**  Novartis Healthcare A/S  Tlf.: +45 39 16 84 00 | **Malta**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +356 2122 2872 |
| **Deutschland**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +49 911 273 0 | **Nederland**  Novartis Pharma B.V.  Tel: +31 88 04 52 555 |
| **Eesti**  SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 66 30 810 | **Norge**  Novartis Norge AS  Tlf: +47 23 05 20 00 |
| **Ελλάδα**  Novartis (Hellas) A.E.B.E.  Τηλ: +30 210 281 17 12 | **Österreich**  Novartis Pharma GmbH  Tel: +43 1 86 6570 |
| **España**  Novartis Farmacéutica, S.A.  Tel: +34 93 306 42 00 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma ‑ Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

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

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