

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky

Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 50 mg dabrafenibu.

Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 75 mg dabrafenibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné tmavě červené, přibližně 18 mm dlouhé tobolky, s vytištěným „GS TEW“ a „50 mg“ na tobole.

Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné tmavě růžové, přibližně 19 mm dlouhé tobolky, s vytištěným „GS LHF“ a „75 mg“ na tobole.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Melanom

Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz body 4.4 a 5.1).

Adjuvantní léčba melanomu

Dabrafenib je v kombinaci s trametinibem indikován k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba dabrafenibem má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorové léčby.

Pacient musí mít před zahájením léčby dabrafenibem potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu.

Účinnost a bezpečnost dabrafenibu nebyly stanoveny u pacientů s melanomem nebo NSCLC s divokým typem genu BRAF. Dabrafenib by proto k léčbě těchto pacientů neměl být používán (viz body 4.4 a 5.1).

Dávkování

Doporučená dávka dabrafenibu, užívaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75mg tablety) dvakrát denně (což odpovídá celkové denní dávce 300 mg). Doporučená dávka trametinibu užívaného v kombinaci s dabrafenibem je 2 mg jednou denně.

Délka léčby

V léčbě se pokračuje, dokud z ní má pacient prospěch, nebo dokud se neobjeví nepřijatelná toxicita (viz tabulka 2). Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci nemoci nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita.

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky dabrafenibu, nemá se tato dávka užívat, pokud do další plánované dávky zbývá méně než 6 hodin.

Pokud dojde k vynechání dávky trametinibu, podávaného v kombinaci s dabrafenibem, má být tato dávka trametinibu užitá jenom tehdy, pokud do další plánované dávky zbývá více než 12 hodin.

Úprava dávkování

K úspěšnému zvládnutí požadavků na dávkování je dabrafenib k dispozici ve dvou silách tobolek, 50 mg a 75 mg.

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat přerušení léčby, snížení dávky nebo trvalé ukončení léčby (viz tabulky 1 a 2).

Pokud je nežádoucím účinkem kožní spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nově diagnostikovaný primární melanom (viz bod 4.4), úprava dávky nebo přerušení léčby se nedoporučuje.

V případě výskytu uveitidy není nutná úprava dávkování, pokud účinná lokální terapie zvládá oční zánět. Pokud není lokální léčba uveitidy účinná, přerušte podávání dabrafenibu až do vymizení očního zánětu a poté opětovně zahajte podávání dabrafenibu sníženou dávkou o jednu dávkovací hladinu (viz bod 4.4).

Doporučení pro snižování dávek a doporučení pro úpravu dávkování jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1 Doporučení pro snižování dávek

Dávkovací hladina	Dávka dabrafenibu Užíván v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem	Dávka trametinibu* Pouze je-li užíván v kombinaci s dabrafenibem
Zahajovací dávka	150 mg dvakrát denně	2 mg jednou denně
První snížení	100 mg dvakrát denně	1,5 mg jednou denně
Druhé snížení	75 mg dvakrát denně	1 mg jednou denně
Třetí snížení	50 mg dvakrát denně	1 mg jednou denně
Snížení dávek dabrafenibu, užívaného v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem, pod 50 mg dvakrát denně není doporučeno. Snížení dávek trametinibu, užívaného v kombinaci s dabrafenibem, pod 1 mg jednou denně není doporučeno. * Pokyny k dávkování v případě léčby trametinibem v monoterapii, viz SmPC trametinibu, Dávkování a způsob podání.		

Tabulka 2 Schéma úpravy dávkování založené na stupni závažnosti nežádoucích účinků (kromě pyrexie)

Stupeň (CTCAE)*	Doporučená úprava dávky dabrafenibu Užívaného v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem
Stupeň 1 nebo 2 (tolerovatelný)	Pokračujte v léčbě a sledujte pacienta na základě klinického stavu.
Stupeň 2 (netolerovatelný) nebo stupeň 3	Přerušete léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu níže.
Stupeň 4	Trvale přerušete léčbu, nebo přerušete léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu níže.
* Intenzita klinických nežádoucích účinků je stanovena na základě CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events).	

Tam, kde jsou nežádoucí účinky u pacienta úspěšně zvládnuty, lze zvážit opětovné postupné zvyšování dávky ve stejných krocích, jako probíhalo její snižování. Dávka dabrafenibu by neměla přesáhnout 150 mg dvakrát denně.

Pyrexie

Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^\circ\text{C}$, léčba (dabrafenibem, pokud se používá v monoterapii, a dabrafenibem i trametinibem, pokud se používají v kombinaci) má být přerušena. V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo paracetamol. V případech, kdy jsou antipyretika nedostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce, a pokud je to nezbytné, má být zahájena léčba v souladu s místní praxí (viz bod 4.4). Dabrafenib nebo dabrafenib i trametinib, pokud se používají v kombinaci, mají být znovu nasazeny, pokud je pacient bez příznaků po dobu nejméně 24 hodin, buď (1) ve stejné dávce, nebo (2) v dávce snížené o jednu dávkovací hladinu, pokud se pyrexie opakuje a/nebo byla doprovázena dalšími závažnými příznaky, včetně dehydratace, hypotenze nebo selhání ledvin.

V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit současně. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu z těchto dvou látek, jsou popsány níže pro uveitidu, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé

komory (LVEF), okluzi retinální žíly (RVO), ablaci retinálního pigmentového epitelu (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitidu (primárně spojené s trametinibem).

Výjimky ve změně dávkování (kde je snížena dávka jenom jedné ze dvou látek) u vybraných nežádoucích účinků

Uveitida

V případě výskytu uveitidy není nutná úprava dávkování, pokud je léčba uveitidy lokálně aplikovanými léky úspěšná. Pokud není lokální léčba uveitidy účinná, přerušte podávání dabrafenibu až do vymizení očního zánětu a poté se má opětovně zahájit podávání dabrafenibu sníženou dávkou o jednu dávkovací hladinu. Změna dávky trametinibu užívaného v kombinaci s dabrafenibem není vyžadována (viz bod 4.4).

Malignity mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS

U pacientů s malignitou mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS se mají zvážít přínosy a rizika před pokračováním léčby dabrafenibem. Změna dávky trametinibu užívaného v kombinaci s dabrafenibem není vyžadována.

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)/dysfunkce levé komory

Pokud je dabrafenib užíván v kombinaci s trametinibem a nastane asymptomatický absolutní pokles > 10 % LVEF proti výchozímu stavu a ejekční frakce je pod místní dolní hranicí normy (LLN, lower limit of normal), prostudujte si SmPC trametinibu (viz bod 4.2), které uvádí informace o změně dávkování trametinibu. Změna dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem není vyžadována.

Okluze retinální žíly (RVO) a odchlípení sítnice (RPED)

Pokud pacienti kdykoli v průběhu léčby dabrafenibem v kombinaci s trametinibem hlásí nově vzniklé poruchy vidění, jako je zhoršení centrálního vidění, rozmazané vidění nebo ztráta vidění, je nutné dále postupovat a upravovat dávku trametinibu tak, jak uvádí SmPC trametinibu (viz bod 4.2). V případě potvrzení okluze retinální žíly a odchlípení sítnice není vyžadována změna dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida

U pacientů léčených kombinací dabrafenibu s trametinibem, u kterých je podezření na intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitidu, včetně pacientů s novými nebo progredujícími plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty, je nutné postupovat dle SmPC trametinibu (viz bod 4.2), které uvádí informace o změně dávkování trametinibu. V případě intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonitidy se nevyžaduje změna dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné klinické údaje a potenciální nutnost úpravy dávkování nelze stanovit (viz bod 5.2). Dabrafenib je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. U jedinců se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici klinické údaje a potenciální nutnost úpravy dávkování nelze stanovit (viz bod 5.2). Jaterní metabolismus a biliární sekrece jsou primárními cestami eliminace dabrafenibu a jeho metabolitů a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater tak může docházet ke zvýšení expozice. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem.

Pacienti jiné než bělošské rasy

Jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti dabrafenibu u pacientů jiné než bělošské rasy. Populační farmakokinetická analýza neprokázala významné rozdíly ve farmakokinetice dabrafenibu u asijské a bělošské populace. U asijské populace není potřeba žádná úprava dávkování.

Starší pacienti

U pacientů nad 65 let není nutná úprava počáteční dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost dabrafenibu ve formě tobolek u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné klinické údaje. Studie u mláďat zvířat prokázaly nežádoucí účinky dabrafenibu, které nebyly u dospělých zvířat pozorovány (viz bod 5.3).

Způsob podání

Tafinlar je určen k perorálnímu podání. Tobolky se polykají celé a zapíjejí vodou. Nesmí se žvýkat ani otevírat a z důvodu chemické nestability dabrafenibu se nesmí míchat s potravou ani nápoji.

Dabrafenib se doporučuje užívat ve stejnou dobu každý den, s intervalem přibližně 12 hodin mezi jednotlivými dávkami. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu.

Dabrafenib se užívá nejméně 1 hodinu před jídlem nebo nejméně 2 hodiny po jídle.

Pokud pacient po užití dabrafenibu zvrací, nemá užít dávku přípravku znovu, ale má užít až další plánovanou dávku.

Informace o způsobu podání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem jsou uvedeny v SmPC trametinibu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem je nutné před zahájením léčby prostudovat SmPC trametinibu. V SmPC trametinibu jsou uvedeny další informace týkající se upozornění a opatření spojených s léčbou trametinibem.

Testování mutace V600 v genu BRAF

Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyly stanoveny u pacientů s melanomem nebo NSCLC s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat (viz body 4.2 a 5.1).

Dabrafenib a trametinib u pacientů s melanomem s progresí během léčby inhibitorem BRAF

Údaje u pacientů, kteří užívali dabrafenib v kombinaci s trametinibem po předchozí progresi onemocnění na léčbě inhibitorem BRAF, jsou omezené, ukazují však na sníženou účinnost kombinace dabrafenibu s trametinibem u těchto pacientů (viz bod 5.1). Z toho důvodu by před léčbou touto kombinací měly být zváženy u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory jiné léčebné možnosti. Pořadí různých typů léčby u pacientů, u nichž došlo k progresi onemocnění na předcházející léčbě inhibitorem BRAF, nebyla dosud stanovena.

Nové malignity

Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak v mimokožní lokalizaci.

Kožní malignity

Kožní spinocelulární karcinom (cuSCC)

U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy cuSCC (včetně keratoakantomu) (viz bod 4.8). V klinických studiích fáze III MEK115306 a MEK116513 u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem se spinocelulární karcinom objevil u 10 % pacientů (22/211) užívajících dabrafenib v monoterapii a u 18 % (63/349) pacientů užívajících vemurafenib v monoterapii. V celkové populaci pacientů s melanomem a pokročilým NSCLC se spinocelulární karcinom objevil u 2 % (19/1 076) pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem. Medián doby do výskytu prvního spinocelulárního karcinomu v studii MEK115306 byl 223 dní (rozmezí od 56 do 510 dní) v rameni kombinované terapie a 60 dní (rozmezí od 9 do 653 dní) v rameni s dabrafenibem v monoterapii. Ve studii fáze III BRF115532 (COMBI-AD) v adjuvantní léčbě melanomu se v době primární analýzy vyvinul cuSCC u 1 % (6/435) pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem ve srovnání s 1 % (5/432) pacientů užívajících placebo. Během dlouhodobého sledování (až 10 let) po ukončení léčby hlásili další 2 pacienti cuSCC v každém léčebném rameni. Celkově byl medián doby do výskytu prvního cuSCC v rameni kombinované adjuvantní léčby přibližně 21 týdnů, v rameni s placebem 34 týdnů.

Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření s ohledem na možný cuSCC. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby.

Kožní SCC je třeba léčit kožní excizí, v léčbě dabrafenibem, případně v léčbě kombinací dabrafenibu s trametinibem, se pokračuje bez úpravy dávkování. Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě informovali svého lékaře, pokud se u nich objeví nové kožní léze.

Nově diagnostikovaný primární melanom

V klinických studiích byly hlášeny u pacientů léčených dabrafenibem případy nově diagnostikovaného primárního melanomu. V klinických studiích s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem byly tyto případy zaznamenány v průběhu prvních 5 měsíců léčby dabrafenibem v monoterapii. Případy nově diagnostikovaného melanomu se léčí excizí a nevyžadují úpravu léčby. Monitorování kožních lézí má probíhat stejně, jak je popsáno u kožního spinocelulárního karcinomu.

Malignity mimo kožní lokalizaci

Experimenty *in vitro* prokázaly paradoxní aktivaci signalizace MAP-kinázy (mitogen-activated protein kinase) u buněk s divokým typem genu BRAF s mutacemi RAS, pokud jsou vystaveny účinkům inhibitorů BRAF. To může u pacientů s mutacemi RAS vést ke zvýšení rizika výskytu malignit v jiných než kožních lokalitách při expozici dabrafenibu (viz bod 4.8). Malignity související s RAS byly hlášeny v klinických studiích jak při léčbě jinými inhibitory BRAF (chronická myelomonocytární leukemie a SCC hlavy a krku mimo kožní lokalizaci), tak při léčbě dabrafenibem v monoterapii (adenokarcinom pankreatu, adenokarcinom žlučového) i při léčbě dabrafenibem v kombinaci s inhibitorem MEK, trametinibem (kolorektální karcinom, karcinom pankreatu).

Před zahájením léčby má být u pacientů provedeno vyšetření hlavy a krku minimálně s vizuální kontrolou ústní sliznice a vyšetřením lymfatických uzlin pohmatem, dále pak CT vyšetření hrudní a abdominální oblasti. Během léčby mají být pacienti odpovídajícím způsobem monitorováni, což může zahrnovat vyšetření hlavy a krku každé 3 měsíce a CT vyšetření hrudní/abdominální oblasti každých 6 měsíců. Doporučuje se provést anální vyšetření a vyšetření pánevní oblasti před zahájením a na konci léčby nebo kdykoli je to považováno za klinicky indikované. Kompletní krevní obraz a biochemie mají být provedeny dle klinické indikace.

Před zahájením podávání dabrafenibu pečlivě zvažte přínosy a rizika u pacientů s předchozím nebo stávajícím nádorovým onemocněním spojeným s mutacemi RAS. Při užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se změna dávky trametinibu nevyžaduje.

Po ukončení léčby dabrafenibem má pokračovat monitorování sekundárních/rekurentních malignit v jiné než kožní lokalizaci po dobu až 6 měsíců nebo do zahájení další protinádorové léčby. Abnormální nálezy mají být léčeny dle klinické praxe.

Hemoragie

U pacientů užívajících kombinaci dabrafenibu s trametinibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně těžkých hemoragických příhod a fatálních hemoragií (viz 4.8). Pro další informace se podívejte do SmPC trametinibu (viz bod 4.4.)

Poruchy vidění

V klinických studiích byly hlášeny u pacientů léčených dabrafenibem jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem oční reakce, včetně uveitidy, iridocyklitidy a iritidy. Pacienti mají být v průběhu léčby rutinně sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (jako jsou změny zraku, fotofobie a bolest očí).

Úprava dávkování není nutná, pokud účinné lokální přípravky zvládají oční zánět. Pokud není lokální léčba uveitidy účinná, přerušte podávání dabrafenibu až do vymizení očního zánětu a poté opětovně zahajte podávání dabrafenibu sníženou dávkou o jednu dávkovací hladinu. Změna dávky trametinibu se, je-li užíván v kombinaci s dabrafenibem, po stanovení diagnózy uveitidy nevyžaduje.

V průběhu užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem může dojít k odchlípení sítnice a okluze retinální žíly. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu (viz bod 4.4). Změna dávky dabrafenibu se, je-li užíván v kombinaci s trametinibem, po stanovení diagnózy odchlípení sítnice a okluze retinální žíly, nevyžaduje.

Pyrexie

Horečka byla hlášena v klinických studiích s dabrafenibem v monoterapii a v kombinaci dabrafenibu s trametinibem (viz bod 4.8). U 1 % pacientů v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie (definovány jako horečka doprovázená těžkým rigorem, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u pacientů s původně normálními renálními funkcemi) (viz bod 4.8). Nástup těchto závažných neinfekčních febrilií byl typicky zaznamenán v průběhu prvního měsíce léčby dabrafenibem v monoterapii. Pacienti s těžkými neinfekčními febriliemi dobře reagovali na přerušení léčby a/nebo snížení dávky a podpůrnou léčbu.

Výskyt a závažnost horečky jsou vyšší v případě kombinované terapie. Ve studii MEK115306 byly v rameni s kombinovanou terapií u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem hlášeny případy horečky u 57 % (119/209) pacientů, 7 % z nich bylo stupně 3, ve srovnání s ramenem dabrafenibu v monoterapii, kde byla horečka hlášena u 33 % (69/211) pacientů, z toho stupně 3 u 2 % případů. Ve studii BRF113928 fáze II u pacientů s pokročilým NSCLC byly incidence a závažnost horečky lehce zvýšeny v případě, kdy byl dabrafenib podáván v kombinaci s trametinibem (48 %, 3 % stupně 3) ve srovnání s monoterapií dabrafenibem (39 %, 2 % stupně 3). Ve studii fáze III BRF115532 (adjuvantní léčba melanomu) byla incidence a závažnost pyrexie vyšší v rameni pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem (67 %, 6 % stupeň 3/4) ve srovnání s ramenem pacientů užívajících placebo (15 %, < 1% stupeň 3).

U přibližně poloviny pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem, u kterých se rozvinula horečka, došlo k jejímu prvnímu výskytu v prvním měsíci užívání léků, a přibližně třetina pacientů měla horečku třikrát či vícekrát.

Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^{\circ}\text{C}$, léčba (dabrafenibem, pokud se používá v monoterapii, a dabrafenibem i trametinibem, pokud se používají v kombinaci) má být přerušena (viz bod 5.1). V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo paracetamol. V případech, kdy jsou antipyretika nedostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce. Pokud horečka ustoupí, lze léčbu zahájit znovu. Pokud je horečka spojena s dalšími závažnými známkami nebo příznaky, lze léčbu po poklesu horečky a na základě klinického obrazu znovu zahájit, ale s použitím nižší terapeutické dávky (viz bod 4.2).

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)/dysfunkce levé komory

Snížení ejekční frakce levé komory bylo hlášeno u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu (viz bod 4.4). Je-li dabrafenib užíván v kombinaci s trametinibem, změna dávky dabrafenibu se nevyžaduje.

Renální selhání

Renální selhání bylo hlášeno u $< 1\%$ pacientů léčených dabrafenibem samostatně a u $\leq 1\%$ pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem. Hlášené případy byly obecně spojeny s pyrexii a dehydratací a dobře reagovaly na přerušení léčby a obecná podpůrná opatření. Byla hlášena granulomatózní nefritida (viz bod 4.8). V průběhu léčby má být u pacientů rutinně monitorován sérový kreatinin. Při zvýšení hladiny kreatininu může být, pokud je to klinicky odpovídající, zapotřebí léčbu dabrafenibem přerušit. Použití dabrafenibu nebylo studováno u pacientů s renální insuficiencí (definovanou jako kreatinin $> 1,5\text{x ULN}$), proto je v těchto případech zapotřebí opatrnost (viz bod 5.2).

Účinky na játra

V klinických studiích s dabrafenibem užívaným v kombinaci s trametinibem byly hlášeny nežádoucí účinky na játra (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem bylo prováděno monitorování jaterních funkcí každé čtyři týdny po dobu 6 měsíců po zahájení terapie trametinibem. V monitorování jaterních funkcí je možno dále pokračovat podle klinické potřeby. Další informace naleznete v SmPC trametinibu.

Hypertenze

V souvislosti s dabrafenibem užívaným v kombinaci s trametinibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, a to u pacientů s preexistující hypertenzí i bez ní (viz bod 4.8). Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD)/Pneumonitida

V klinických studiích s dabrafenibem užívaným v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy pneumonitidy nebo intersticiálního plicního onemocnění. Další informace jsou uvedeny v bodě 4.4 SmPC trametinibu.

Vyrážka

Vyrážka byla pozorována u přibližně 24% pacientů v klinických studiích s dabrafenibem užívaným v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8). Většina těchto případů byla stupně závažnosti 1 nebo 2 a nevyžadovala přerušení léčby nebo snížení dávky. Další informace jsou uvedeny v bodě 4.4 SmPC trametinibu.

Rhabdomyolýza

Rhabdomyolýza byla hlášena u pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8). Další informace jsou uvedeny v bodě 4.4 SmPC trametinibu.

Pankreatitida

Pankreatitida byla hlášena v klinických studiích s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem u méně než 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii a v kombinaci s trametinibem a u přibližně 4 % pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem v klinických studiích s NSCLC. Jeden z těchto případů se vyskytl u pacienta s metastazujícím melanomem první den léčby dabrafenibem a znovu se vrátil i po opakovaném zahájení léčby nižší dávkou. V klinické studii hodnotící adjuvantní léčbu melanomu, byla pankreatitida hlášena u < 1 % (1/435) pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem a nebyla hlášena u žádného pacienta užívajícího placebo. Nevysvětlitelné bolesti břicha je nutné neprodleně vyšetřit, včetně stanovení hladiny sérových amyláz a lipáz. Při opětovném zahájení léčby po atace pankreatitidy je třeba pacienty pečlivě monitorovat.

Hluboká žilní trombóza/Plicní embolie

Plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza se mohou vyskytnout v průběhu užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete.

Závažné kožní nežádoucí reakce

U pacientů užívajících kombinaci dabrafenib/trametinib byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být před zahájením terapie poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a v průběhu léčby pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit.

Gastrointestinální poruchy

U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky (viz bod 4.8). Pro další informace se podívejte do SmPC trametinibu (viz bod 4.4.).

Sarkoidóza

U pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy sarkoidózy většinou postihující kůži, plíce, oči a lymfatické uzliny. Ve většině případů se v léčbě dabrafenibem a trametinibem pokračovalo. V případě diagnózy sarkoidózy je třeba zvážit příslušnou léčbu. Je důležité neinterpretovat sarkoidózu chybně jako progresi onemocnění.

Hemofagocytyjící lymfohistiocytóza

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem pozorována hemofagocytyjící lymfohistiocytóza (HLH). Při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání dabrafenibu a trametinibu přerušeno a zahájena léčba HLH.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Výskyt TLS, který může být fatální, byl spojen s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8). Mezi rizikové faktory TLS patří vysoká nádorová zátěž, preexistující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a kyselá moč. Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci. TLS má být léčen okamžitě, jak je klinicky indikováno.

Účinky jiných léčivých přípravků na dabrafenib

Dabrafenib je substrátem CYP2C8 a CYP3A4. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat podávání silných induktorů těchto enzymů, protože tyto látky mohou snižovat účinnost dabrafenibu (viz bod 4.5).

Účinky dabrafenibu na jiné léčivé přípravky

Dabrafenib je induktor metabolizujících enzymů, což může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků (viz příklady v bodě 4.5). Při zahájení léčby dabrafenibem je proto zásadní hodnocení DUR (drug utilisation review). Současného užívání dabrafenibu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty určitých metabolických enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5), je obecně třeba se vyvarovat, pokud není možné monitorování účinnosti a úprava dávky.

Současné podávání dabrafenibu s warfarinem vede ke snížení expozice warfarinu. Při současném podávání dabrafenibu s warfarinem a při ukončení léčby dabrafenibem je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se monitorovat INR (International Normalised Ratio) (viz bod 4.5).

Současné podávání dabrafenibu a digoxinu může vést ke snížení expozice digoxinu. Při současném podávání dabrafenibu s digoxinem (substrátem přenašeče) a při ukončení léčby dabrafenibem je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se dodatečné monitorování digoxinu (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na dabrafenib

Dabrafenib je substrátem enzymů CYP2C8 a CYP3A4, zatímco aktivní metabolity hydroxydabrafenib a desmetyldabrafenib jsou substráty CYP3A4. Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo CYP3A4, proto budou s velkou pravděpodobností zvyšovat, resp. snižovat koncentrace dabrafenibu. Při podávání s dabrafenibem je třeba zvažovat alternativní látky, je-li to možné. Pokud se společně s dabrafenibem podávají silné inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba dabrafenib užívat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)).

Podávání ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) v dávce 400 mg jednou denně s dabrafenibem v dávce 75 mg dvakrát denně vedlo k 71% zvýšení AUC dabrafenibu a 33 % zvýšení C_{max} dabrafenibu v porovnání s hodnotami při podávání samotného dabrafenibu v dávce 75 mg dvakrát denně. Současné podávání vedlo k 82% zvýšení AUC hydroxydabrafenibu a 68% zvýšení AUC desmetyldabrafenibu. U karboxydabrafenibu bylo zaznamenáno 16 % snížení AUC.

Podávání gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8) v dávce 600 mg dvakrát denně s dabrafenibem v dávce 75 mg dvakrát denně vedlo k 47 % zvýšení AUC dabrafenibu, ale neovlivnilo C_{max} dabrafenibu v porovnání s hodnotami při podávání samotného dabrafenibu v dávce 75 mg dvakrát denně. Gemfibrozil neměl klinicky významný účinek na systémovou expozici metabolitům dabrafenibu (≤ 13 %).

Podávání rifampinu (induktor CYP3A4/CYP2C8) v dávce 600 mg jednou denně s dabrafenibem v dávce 150 mg dvakrát denně vedlo k poklesu C_{max} (27 %) a AUC (34 %) dabrafenibu po opakovaném podávání. Relevantní změna AUC hydroxydabrafenibu nebyla zaznamenána. U karboxydabrafenibu došlo ke zvýšení AUC o 73 % a u desmetyldabrafenibu byla AUC snížena o 30 %.

Souběžné podávání opakovaných dávek dabrafenibu v dávce 150 mg dvakrát denně a rabeprazolu, látky zvyšující pH, v dávce 40 mg jednou denně vedlo k 3 % zvýšení AUC a 12% snížení C_{max} dabrafenibu. Tyto změny AUC a C_{max} dabrafenibu jsou považovány za klinicky nevýznamné. Neočekává se, že by léčivé přípravky, které mění pH v horním gastrointestinálním traktu (např.

inhibitory protonové pumpy, antagonisté H₂-receptorů, antacida), snižovaly biologickou dostupnost dabrafenibu.

Účinky dabrafenibu na jiné léčivé přípravky

Dabrafenib je induktor enzymů a zvyšuje syntézu enzymů, které metabolizují léky, včetně CYP3A4, CYP2C a CYP2B6 a může zvyšovat syntézu transportérů. To vede ke snížení plazmatických hladin léčivých přípravků metabolizovaných těmito enzymy a může ovlivnit některé transportované léčivé přípravky. Snížení plazmatických koncentrací může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku těchto léčivých přípravků. Existuje rovněž riziko zvýšení tvorby aktivních metabolitů těchto léčivých přípravků. Enzymy, které mohou být indukovány, zahrnují CYP3A v játrech a ve střevě, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT (glukuronidkonjugující enzymy). Transportní protein P-gp může být rovněž indukován stejně jako další transportéry, např. MRP-2. Na základě pozorování z klinické studie s rosuvastatinem indukce OATP1B1/1B3 a BCRP není pravděpodobná.

In vitro způsoboval dabrafenib na dávce závislé zvýšení CYP2B6 a CYP3A4. Ve studii klinických lékových interakcí klesaly C_{max} a AUC perorálně podaného midazolamu (substrát CYP3A4) o 47 %, resp. 65 %, pokud byl midazolam podáváný společně s opakovanými dávkami dabrafenibu.

Podávání dabrafenibu v dávce 150 mg dvakrát denně spolu s warfarinem vedlo ke snížení AUC S-warfarinu o 37 % a snížení AUC R-warfarinu o 33 % v porovnání s hodnotami při podávání samotného warfarinu. C_{max} S-warfarinu se zvýšila o 18 % a C_{max} R-warfarinu se zvýšila o 19 %.

Očekávají se interakce s mnoha léčivými přípravky, které jsou eliminovány prostřednictvím metabolismu nebo aktivního transportu. Pokud jsou jejich terapeutické účinky pro pacienty velmi důležité a pokud úprava dávky není snadno proveditelná na základě monitorování účinnosti nebo plazmatických koncentrací, je třeba se podávání těchto léčivých přípravků vyvarovat nebo je používat s opatrností. Očekává se vyšší riziko jaterního poškození po podání paracetamolu u pacientů, kteří jsou současně léčeni induktory jaterních enzymů.

Očekává se velký počet dotčených léčivých přípravků, i když rozsah interakcí se bude různit. Skupiny léčivých přípravků, které mohou být ovlivněny, zahrnují, ale nejsou omezeny pouze na:

- Analgetika (např. fentanyl, methadon);
- Antibiotika (např. klarithromycin, doxycyklin);
- Cytostatika (např. kabazitaxel);
- Antikoagulancia (např. acenokumarol, warfarin, viz bod 4.4);
- Antiepileptika (např. karbamazepin, fenytoin, primidon, kyselina valproová);
- Antipsychotika (např. haloperidol);
- Blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil);
- Srdeční glykosidy (např. digoxin, viz bod 4.4);
- Kortikosteroidy (např. dexamethason, methylprednisolon);
- HIV antivirotika (např. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir);
- Hormonální antikoncepce (viz bod 4.6);
- Hypnotika (např. diazepam, midazolam, zolpidem);
- Imunosupresiva (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus);
- Statiny metabolizované prostřednictvím CYP3A4 (např. atorvastatin, simvastatin).

K nástupu indukce dojde pravděpodobně po 3 dnech opakovaného podávání dabrafenibu. Po přerušení léčby dabrafenibem je ústup indukce postupný, koncentrace citlivých substrátů CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a transportérů (např. P-gp nebo MRP-2) může být zvýšena a tyto látky je třeba monitorovat pro možnou toxicitu a může být nutná úprava dávkování těchto látek.

In vitro je dabrafenib inhibítozem CYP3A4. Proto může být během prvních několika dnů léčby pozorována přechodná inhibice CYP3A4.

Účinky dabrafenibu na transportní systém látek

Dabrafenib je *in vitro* inhibitor lidských transportérů organických aniontů (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 a BCRP. Při souběžném podání jednotlivé dávky rosuvastatinu (substrát OATP1B1, OATP1B3 a BCRP) s opakovanou dávkou dabrafenibu 150 mg dvakrát denně 16 pacientům se $C_{\max}$ rosuvastatinu zvýšila 2,6krát, zatímco AUC se změnila jen minimálně (7 % nárůst). Zvýšení $C_{\max}$ rosuvastatinu pravděpodobně nemá klinický význam.

Léčba v kombinaci s trametinibem

Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám $C_{\max}$ a AUC trametinibu nebo dabrafenibu se zvýšením o 16 % $C_{\max}$ a 23 % AUC dabrafenibu. Nepatrné snížení biodostupnosti trametinibu, což odpovídá snížení o 12 % AUC, se odhadovalo při podávání v kombinaci s dabrafenibem, CYP3A4 induktorem, za použití populační farmakokinetické analýzy.

Informace o interakcích při užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem jsou uvedeny v bodech 4.4 a 4.5 v SmPC dabrafenibu a trametinibu.

Vliv jídla na účinky dabrafenibu

Pacienti mají užívat dabrafenib v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle, vzhledem k vlivu jídla na absorpci dabrafenibu (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 2 týdnů po ukončení léčby dabrafenibem a 16 týdnů po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. Dabrafenib může snižovat účinnost perorální nebo jiné systémové hormonální antikoncepce, a proto je třeba používat účinnou alternativní metodu antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o používání dabrafenibu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu a toxicity s ohledem na embryofetální vývoj, včetně teratogenních účinků (viz bod 5.3). Dabrafenib se nemá podávat těhotným ženám, pokud prospěch pro matku nepřeváží možné riziko pro plod. Pokud žena otěhotní v průběhu léčby dabrafenibem, musí být informována o možném riziku pro plod. Další informace o užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem jsou uvedeny v SmPC trametinibu (viz bod 4.6).

Kojení

Není známo, zda se dabrafenib vylučuje do mateřského mléka. Protože se do mateřského mléka vylučuje mnoho léčivých přípravků, nelze riziko pro kojené dítě vyloučit. Rozhodnutí, zda kojení přerušit, nebo zda přerušit léčbu dabrafenibem, je třeba učinit s přihlédnutím k prospěchu kojení pro dítě a prospěchu z léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje týkající se člověka pro užívání dabrafenibu buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem nejsou k dispozici. Dabrafenib může narušit fertilitu u mužů i žen, protože nežádoucí účinky na samičí a samčí reprodukční orgány byly pozorovány u zvířat (viz bod 5.3). Pacienti (muži) užívající dabrafenib buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem musí být informováni o možném riziku poškození spermatogeneze, které může být ireverzibilní. Přečtěte si prosím SmPC trametinibu (bod 4.6), pokud je dabrafenib užíván v kombinaci s trametinibem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dabrafenib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při zvažování, zda je pacient schopný provádět činnosti, které vyžadují úsudek a motorické nebo kognitivní schopnosti, je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků dabrafenibu. Pacienti mají být poučeni o možné únavě a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost monoterapie dabrafenibem je hodnocena na základě celkové populace z pěti klinických studií, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 a BRF112680, zahrnujících 578 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF léčených dabrafenibem v dávce 150 mg dvakrát denně. Nejčastější nežádoucí účinky (incidence $\geq 15\%$) hlášené v souvislosti s léčbou dabrafenibem byly hyperkeratóza, bolest hlavy, pyrexie, artralgie, únava, nauzea, papilom, alopecie, vyrážka a zvracení.

Bezpečnost dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se hodnotila u celkové populace 1 076 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF, pacientů po kompletní resekci melanomu stadia III s mutací V600 genu BRAF (adjuvantní léčba) a pacientů s pokročilým NSCLC s mutací V600 genu BRAF léčených dabrafenibem v dávce 150 mg dvakrát denně a trametinibem v dávce 2 mg jednou denně. Z těchto pacientů jich bylo 559 léčeno kombinací pro melanom s mutací V600 genu BRAF ve dvou randomizovaných klinických studiích fáze III, MEK115306 (COMBI-d) a MEK116513 (COMBI-v), 435 pacientů bylo léčeno kombinací v adjuvantní léčbě melanomu stadia III s mutací V600 genu BRAF, po kompletní chirurgické resekci, v randomizované studii fáze III BRF115532 (COMBI-AD) a 82 pacientů bylo léčeno kombinací pro NSCLC s mutací V600 genu BRAF v multikohortové, nerandomizované studii fáze II BRF113928 (viz bod 5.1).

Nejčastější nežádoucí účinky (incidence $\geq 20\%$) dabrafenibu v kombinaci s trametinibem byly horečka, únava, nauzea, zimnice, bolest hlavy, průjem, zvracení, bolest kloubů a vyrážka.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky v souvislosti s dabrafenibem zaznamenané v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže v tabulce pro monoterapii dabrafenibem (tabulka 3) a pro dabrafenib v kombinaci s trametinibem (tabulka 4). Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů klasifikace MedDRA a seřazené podle frekvence s užitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky při monoterapii dabrafenibem

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Velmi časté	Papilom
	Časté	Kožní spinocelulární karcinom
		Seborhoická keratóza
		Akrochordon (kožní přívěsky)
		Bazocelulární karcinom
	Méně časté	Nově diagnostikovaný primární melanom
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížení chuti k jídlu
	Časté	Hypofosfatemie
		Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)
Poruchy oka	Méně časté	Uveitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
		Zvracení
		Průjem
	Časté	Zácpa
	Méně časté	Pankreatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Hyperkeratóza
		Alopecie
		Vyrážka
		Syndrom palmoplantární erytrodyzezie
	Časté	Suchá kůže
		Pruritus
		Aktinická keratóza
		Kožní léze
		Erytém
		Fotosenzitivita
	Méně časté	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza
		Panikulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie
		Myalgie
		Bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Selhání ledvin, akutní renální selhání
		Nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Pyrexie
		Únava
		Zimnice
		Astenie
	Časté	Onemocnění podobné chřipce

Tabulka 4 Nežádoucí účinky při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem

Třídy orgánových systémů	Frekvence (všechny stupně)	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	Nazofaryngitida
	Časté	Infekce močových cest
		Celulitida
		Folikulitida
		Paronychium
		Pustulózní vyrážka
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Spinocelulární karcinom ^a
		Papilom ^b
		Seboroická keratóza
	Méně časté	Nový primární melanom ^c
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Akrochordon (kožní přívěsky)
		Neutropenie
		Anemie
		Trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Leukopenie
		Hypersenzitivita ^d
	Vzácné	Sarkoidóza
	Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté
Časté		Snížená chuť k jídlu
		Dehydratace
		Hyponatremie
		Hypofosfatemie
Není známo		Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Syndrom nádorového rozpadu
		Bolest hlavy
	Časté	Závratě
		Periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)
Poruchy oka	Časté	Rozmazané vidění
		Poruchy vidění
		Uveitida
	Méně časté	Chorioretinopatie
		Odchlípení sítnice
		Periorbitální edém
Srdeční poruchy	Časté	Snížení ejekční frakce
		Atrioventrikulární blokáda ^e
	Méně časté	Bradykardie
Není známo	Myokarditida	
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypertenze
		Hemoragie ^f
	Časté	Hypotenze
		Lymfedém

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel
	Časté	Dušnost
	Méně časté	Pneumonitida
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Abdominální bolest ^g
		Zácpa
		Průjem
		Nauzea
		Zvracení
	Časté	Sucho v ústech
		Stomatitida
	Méně časté	Pankreatitida
		Kolitida
	Vzácné	Gastrointestinální perforace
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Suchá kůže
		Pruritus
		Vyrážka
		Erytém ^h
	Časté	Akneiformní dermatitida
		Aktinická keratóza
		Noční pocení
		Hyperkeratóza
		Alopecie
		Syndrom palmoplantární erytrodysestezie
		Kožní léze
		Hyperhidróza
		Panikulitida
		Kožní fisury
		Fotosenzitivita
	Méně časté	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza
	Není známo	Stevensův-Johnsonův syndrom
		Léková reakce s eozinofilií a systémovými symptomy
		Generalizovaná exfoliativní dermatitida

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie
		Myalgie
		Bolest končetin
		Svalové spazmy ⁱ
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Renální selhání
		Nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
		Zimnice
		Astenie
		Periferní otok
		Horečka
		Onemocnění podobné chřipce
	Časté	Zánět sliznice
		Otok obličeje
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení ALT
		Zvýšení AST
	Časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
		Zvýšení gamaglutamyltransferázy
		Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi

Bezpečnostní profil ve studii MEK116513 je obecně podobný jako ve studii MEK115306 s následujícími výjimkami: 1) Následující nežádoucí účinky mají vyšší kategorii frekvence ve srovnání se studií MEK115306: svalové spazmy (velmi časté); selhání ledvin a lymfédém (časté); akutní selhání ledvin (méně časté); 2) Následující nežádoucí účinky se vyskytly ve studii MEK116513, ale ne ve studii MEK115306: srdeční selhání, dysfunkce levé komory, intersticiální plicní onemocnění (méně časté); 3) Následující nežádoucí účinek se vyskytl ve studiích MEK116513 a BRF115532, ale ne ve studiích MEK115306 a BRF113928: rhabdomyolýza (méně časté).

^a Spinocelulární karcinom (cuSCC): SCC, SCC kůže, SCC *in situ* (Bowenova nemoc) a keratoakantom

^b Papilom, kožní papilom

^c Maligní melanom, metastazující maligní melanom, povrchově se šířící melanom stadia III

^d Včetně hypersenzitivity na přípravek

^e Atrioventrikulární blokáda, atrioventrikulární blokáda prvního stupně, atrioventrikulární blokáda druhého stupně, kompletní atrioventrikulární blokáda

^f Krvácení z různých míst, včetně intrakraniálního krvácení a fatálního krvácení

^g Bolest v horní a dolní části břicha

^h Erytém, generalizovaný erytém

ⁱ Svalové spazmy, muskuloskeletální ztuhlost

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kožní spinocelulární karcinom

Kožní spinocelulární karcinom (který zahrnuje léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu nebo smíšeného keratoakantomu) byl zaznamenán u 10 % pacientů léčených monoterapií dabrafenibem ve studii MEK115306 a přibližně 70 % případů se objevilo během prvních 12 týdnů léčby s mediánem doby do vzniku obtíží 8 týdnů. V celkové populaci pacientů užívajících kombinaci dabrafenibu s trametinibem se kožní spinocelulární karcinom objevil u 2 % pacientů a příhody se objevily později než během monoterapie dabrafenibem s mediánem doby do vzniku obtíží 18-31 týdnů. Všichni pacienti užívající dabrafenib v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem, u kterých došlo k vývoji kožního spinocelulárního karcinomu, pokračovali v léčbě bez úpravy dávky.

Nově diagnostikovaný primární melanom

Nově diagnostikovaný primární melanom byl hlášený v klinických studiích u pacientů s melanomem užívajících dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Případy byly léčeny excizí a nevyžadovaly úpravu dávkování (viz bod 4.4). Ve studii fáze II zahrnující pacienty s NSCLC (BRF113928) nebyl hlášen žádný nově diagnostikovaný primární melanom.

Malignity mimo kožní lokalizaci

Aktivace signalizace MAP-kinázy u buněk s divokým typem genu BRAF, které jsou vystavené účinku inhibitorů BRAF, může vést ke zvýšení rizika vzniku malignit mimo kožní lokalizaci, včetně malignit obsahujících mutaci RAS (viz bod 4.4). V celkové populaci byly hlášeny případy malignit mimo kožní lokalizaci u 1 % (6/586) pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii a u < 1 % (8/1 076) pacientů v celkové populaci pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem. Ve studii fáze III BR115532 (COMBI AD) v adjuvantní léčbě melanomu se u 1 % (5/435) pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem ve srovnání s < 1 % (3/432) pacientů užívajících placebo vyvinuly malignity mimo kožní lokalizaci. Během dlouhodobého sledování (až 10 let) po ukončení léčby hlásilo malignity mimo kožní lokalizaci dalších 9 pacientů v rameni s kombinovanou léčbou a 4 pacienti ve skupině s placebem. Při léčbě dabrafenibem jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem byly pozorovány případy malignit odvozených od RAS. Pacienti mají být monitorováni klinicky odpovídajícím způsobem.

Hemoragie

U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně těžkých hemoragických příhod a fatálních hemoragií. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu.

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF)/dysfunkce levé komory

Pokles LVEF byl hlášen u 6 % (65/1 076) pacientů v celkové populaci pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem. Většina případů byla asymptomatická a reverzibilní. Pacienti s LVEF nižším, než je institucionální dolní limit normálních hodnot, nebyli do klinických studií s dabrafenibem zařazeni. U pacientů se stavy, které mohou ovlivnit funkci levé komory, má být dabrafenib v kombinaci s trametinibem používán s opatrností. Pro více informací viz SmPC trametinibu.

Pyrexie

Horečka byla hlášena v klinických studiích s dabrafenibem jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8), výskyt a závažnost horečky jsou vyšší v případě kombinované terapie (viz SmPC dabrafenibu bod 4.4). U přibližně poloviny pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem, u kterých se rozvinula horečka, došlo k jejímu prvnímu výskytu v prvním měsíci užívání léků, a přibližně třetina pacientů měla horečku třikrát či vícekrát. V integrované populaci pro analýzu bezpečnosti pacientů užívajících dabrafenib v monoterapii byly u 1 % pacientů zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly definovány jako horečka doprovázená těžkou ztuhlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u jedinců s původně normálními renálními funkcemi. Nástup těchto závažných neinfekčních febrilií byl typicky zaznamenán v průběhu prvního měsíce léčby. Pacienti s těžkými neinfekčními febriliemi dobře reagovali na přerušování léčby a/nebo snížení dávky a podpůrnou léčbu (viz body 4.2 a 4.4).

Účinky na játra

V klinických studiích s dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8) byly hlášeny jaterní nežádoucí účinky. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu.

Hypertenze

V souvislosti s dabrafenibem užívaným v kombinaci s trametinibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, a to u pacientů s preexistující hypertenzí i bez ní. Krevní tlak má být měřen před zahájením léčby a monitorován v jejím průběhu, hypertenze má být léčena odpovídající standardní terapií.

Artralgie

Artralgie byla hlášena velmi často v celkové populaci při monoterapii dabrafenibem (25 %) a dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (25 %), ačkoli tyto příhody byly převážně 1. a 2. stupně závažnosti, 3. stupeň se vyskytoval méně často (méně než 1 %) a stupeň 4 nebyl zaznamenán vůbec.

Hypofosfatemie

Hypofosfatemie byla často hlášena v celkové populaci pacientů léčených monoterapií dabrafenibem (7 %) i při léčbě kombinací dabrafenibu s trametinibem (4 %). Je třeba poznamenat, že přibližně polovina těchto případů hlášených u pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii (4 %) a 1 % případů hlášených u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly stupně závažnosti 3.

Pankreatitida

Pankreatitida byla hlášena u pacientů léčených monoterapií dabrafenibem a kombinací dabrafenibu s trametinibem. Nevysvětlitelná bolest břicha musí být neprodleně vyšetřena, včetně stanovení hladiny sérové amylázy a lipázy. Při opětovném zahajování léčby dabrafenibem po prodělané epizodě pankreatitidy mají být pacienti pečlivě monitorováni (viz bod 4.4).

Renální selhání

Renální selhání způsobené s pyrexii související prerenální azotémií nebo granulomatózní nefritidou bylo méně časté, dabrafenib však nebyl hodnocen u pacientů s renální insuficiencí (definovanou jako kreatinin > 1,5x ULN). V těchto případech je při léčbě třeba postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Ze všech pacientů v celkové populaci léčených monoterapií dabrafenibem (n = 578) bylo 22 % ve věku 65 let a starších, 6 % bylo ve věku 75 let a starších. Ve srovnání s mladšími jedinci (< 65 let) mělo více jedinců ≥ 65 let nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky studovaného léku (22 % vs. 12 %) nebo přerušení léčby (39 % vs. 27 %). U starších pacientů byly navíc ve srovnání s mladšími pacienty častěji zaznamenávány závažnější nežádoucí účinky (41 % vs. 22 %). Žádné celkové rozdíly v účinnosti nebyly mezi mladšími a staršími jedinci pozorovány.

V celkové populaci léčené dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (n = 1 076) 265 pacientů (25 %) bylo ve věku ≥ 65 let, 62 pacientů (6 %) bylo ve věku ≥ 75 let. Podíl pacientů, u kterých se objevily nežádoucí účinky, byl podobný u skupiny pacientů ve věku < 65 let a u skupiny pacientů ve věku ≥ 65 let ve všech klinických studiích. U pacientů ve věku ≥ 65 let vedly nežádoucí účinky a závažné nežádoucí účinky s větší frekvencí k trvalému vysazení léčivého přípravku, snížení dávky a přerušení léčby, než u pacientů ve věku < 65 let.

Dabrafenib v kombinaci s trametinibem u pacientů s metastázami v mozku

Bezpečnost a účinnost kombinace dabrafenibu s trametinibem byla hodnocena v multikohortové, otevřené studii fáze II u pacientů s melanomem s mutací V600 v genu BRAF, který metastazoval do mozku. Bezpečnostní profil pozorovaný u těchto pacientů se zdá být stejný jako integrovaný bezpečnostní profil kombinace dabrafenibu s trametinibem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro předávkování dabrafenibem není k dispozici žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba zahájit podpurnou léčbu a odpovídající monitoraci pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkinázy, inhibitory B-Raf serin-threoninové kinázy (BRAF), ATC kód: L01EC02

Mechanismus účinku

Dabrafenib je inhibitor RAF kináz. Onkogenní mutace genu BRAF vedou ke konstitutivní aktivaci dráhy RAS/RAF/MEK/ERK. Mutace genu BRAF byly zaznamenány s vysokou frekvencí výskytu u specifických nádorových onemocnění, včetně asi u 50 % melanomů. Nejčastější mutací genu BRAF je V600E, která tvoří přibližně 90 % mutací genu BRAF pozorovaných u melanomu.

Preklinické údaje získané v biochemických testech prokázaly, že dabrafenib inhibuje BRAF kinázy s aktivačními mutacemi kodonu 600 (tabulka 5).

Tabulka 5 Kinázová inhibiční aktivita dabrafenibu vůči RAF kinázám

Kináza	Inhibiční koncentrace 50 (nmol/l)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib vykazoval supresi následných farmakodynamických biomarkerů (fosforylovaných ERK) a inhiboval buněčný růst buněčných linií melanomu s mutací V600 genu BRAF, a to *in vitro* i na zvířecích modelech.

U jedinců s melanomem s pozitivní mutací V600 genu BRAF vedlo podávání dabrafenibu k inhibici nádorového fosforylovaného ERK ve srovnání s výchozími hodnotami.

Kombinace s trametinibem

Trametinib je reverzibilní, vysoce selektivní, alosterický inhibitor aktivace mitogenem aktivované, mimobuněčným signálem regulované kinázy 1 (MEK1) a MEK2 a kinázové aktivity. Proteiny MEK jsou součástí kaskády kináz regulovaných mimobuněčným signálem (ERK).

Trametinib a dabrafenib tedy inhibují dvě různé kinázy této dráhy, MEK a RAF, a kombinace těchto inhibitorů tudíž poskytuje současnou inhibici těchto dvou kináz. Kombinace dabrafenibu s trametinibem prokázala *in vitro* protinádorovou aktivitu v buněčných liniích melanomu pozitivních na mutaci V600 v genu BRAF a *in vivo* oddaluje vznik rezistence u xenograftů melanomu pozitivních na mutaci V600 v genu BRAF.

Stanovení mutace genu BRAF

Před zahájením léčby dabrafenibem nebo kombinací dabrafenibu s trametinibem musí být u pacientů potvrzena pozitivní mutace V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. V klinických studiích fáze II a III vyžadoval screening vhodnosti k léčbě centrální provedení testu mutace V600 genu BRAF za použití testu mutace BRAF provedeného na co nejčerstvějších dostupných vzorcích tumoru. Primární tumor nebo tumor z metastatického ložiska byl testován testem pouze pro výzkumné použití IUO (investigational use only assay). IUO je polymerázová řetězová reakce (PCR) specifická pro určitou alelu prováděná na DNA extrahované z formalinem fixované nádorové tkáně zalité v parafinu (FFPE, formalin-fixed paraffin-embedded). Test byl specificky navržený k odlišení mezi mutacemi V600E a V600K. Pouze jedinci s pozitivní mutací V600E nebo V600K genu BRAF byli vhodní k účasti ve studii.

Všechny vzorky od pacientů byly následně znovu testovány za použití validovaného testu bioMerieux (bMx) THxID BRAF, který má certifikaci CE. Test bMx THxID BRAF je PCR specifická pro určitou alelu provedená na DNA extrahované z nádorové tkáně fixované formalinem zalité v parafinu (FFPE). Tato zkouška byla navržena ke stanovení mutací V600E a V600K genu BRAF s vysokou senzitivitou (méně než 5 % sekvence V600E a V600K na pozadí sekvence z divokých typů s použitím DNA extrahované z FFPE tkáňových bloků). Neklinické a klinické studie s retrospektivní dvousměrnou sekvenční analýzou dle Sangeru prokázaly, že tyto testy rovněž detekovaly nejméně častou mutaci V600D a V600E/K601E genu BRAF s nižší senzitivitou. U vzorků z neklinických i klinických studií (n = 876), ve kterých byla prokázána pozitivní mutace pomocí testu THxID BRAF a které byly následně sekvenovány s použitím referenční metody, byla specifická této zkoušky 94 %.

Klinická účinnost a bezpečnost

Neresekovatelný nebo metastazující melanom

- Dabrafenib v kombinaci s trametinibem

Pacienti, kteří nebyli dříve léčeni

Účinnost a bezpečnost doporučené dávky trametinibu (2 mg jednou denně) v kombinaci s dabrafenibem (150 mg dvakrát denně) k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 v genu BRAF byla hodnocena ve dvou studiích fáze III a v jedné podpůrné studii fáze I/II.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III, porovnávající kombinaci dabrafenibu a trametinibu s dabrafenibem a placebem v první linii terapie u pacientů s neresekovatelným (stupeň III) nebo metastazujícím (stupeň IV) kožním melanomem s pozitivní mutací V600E/K genu BRAF. Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (progression-free survival, PFS), s klíčovým sekundárním cílovým parametrem celkového přežití (overall survival, OS). Pacienti byli stratifikováni podle hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) (> horní limit normálu (ULN) versus ≤ ULN) a mutace v genu BRAF (V600E versus V600K).

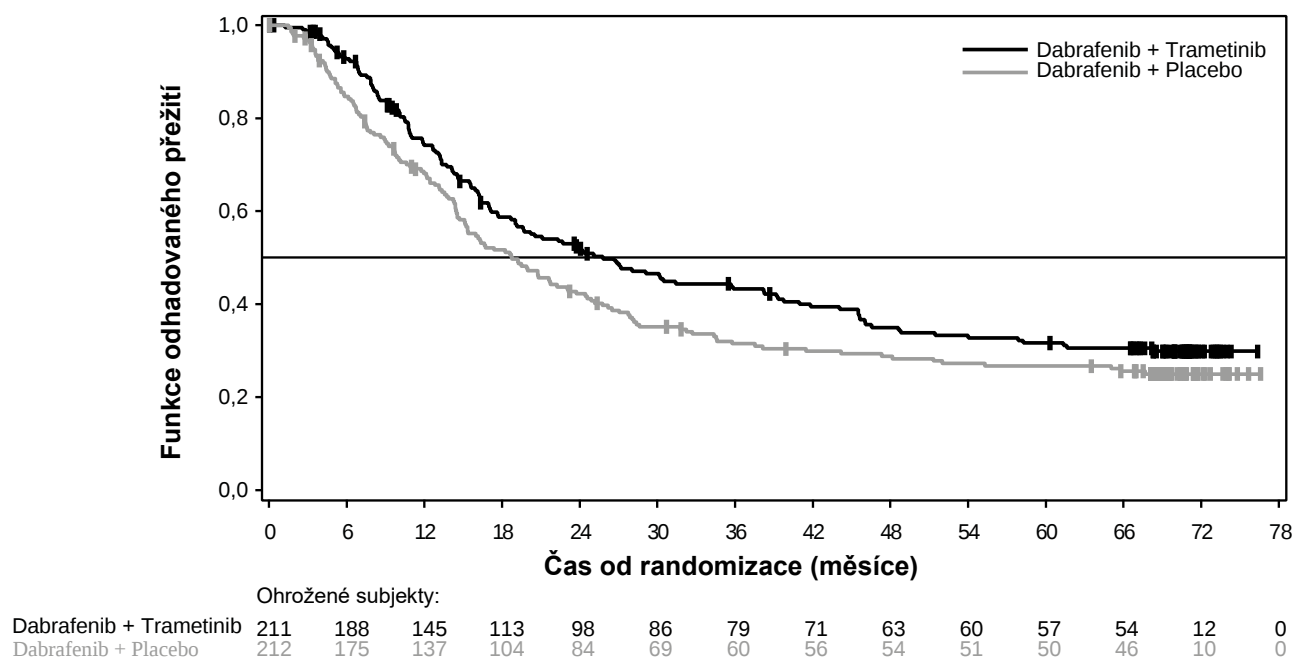
Všech 423 pacientů bylo randomizováno 1:1, a to na léčbu kombinovanou terapií (N = 211), nebo dabrafenibem (N = 212). Většina pacientů byla bělošské rasy (> 99 %) a mužského pohlaví (53 %), medián věku činil 56 let (28 % byli pacienti ≥ 65 let). Většina případů (67 %) měla stupeň nemoci IVM1c. Většina pacientů měla LDH ≤ ULN (65 %), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) výkonnostní status 0 (72 %) a viscerální postižení (73 %) ve výchozím stavu. Většina pacientů měla mutaci V600E v genu BRAF (85 %). Do studie nebyli zahrnuti pacienti s metastázami v mozku.

Medián OS a odhadovaná míra přežití pro 1 rok, 2 roky, 3 roky, 4 roky a 5 let jsou uvedeny v tabulce 6. U analýzy OS po 5 letech byl medián OS v rameni s kombinovanou terapií přibližně o 7 měsíců delší než u monoterapie dabrafenibem (25,8 měsíců versus 18,7 měsíců) s 5letým přežitím 32 % u kombinace oproti 27 % u monoterapie dabrafenibem (tabulka 6, obrázek 1). Zdá se, že Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití se stabilizuje od 3 do 5 let (viz obrázek 1). Pětiletá míra celkového přežití byla 40 % (95% CI: 31,2; 48,4) v rameni s kombinovanou terapií oproti 33 % (95% CI: 25,0; 41,0) v rameni s monoterapií dabrafenibem u pacientů s normální hladinou laktátdehydrogenázy na počátku a 16 % (95% CI: 8,4; 26,0) v rameni s kombinovanou terapií oproti 14 % (95% CI: 6,8; 23,1) v rameni s monoterapií dabrafenibem u pacientů se zvýšenou hladinou laktátdehydrogenázy na počátku.

Tabulka 6 Výsledky celkového přežití ve studii MEK115306 (COMBI-d)

	OS analýza (ukončení sběru dat: 12. 1. 2015)		5letá OS analýza (ukončení sběru dat: 10. 12. 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
Počet pacientů				
Zemřelí (příhoda), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Odhad OS (měsíce)				
Medián (95% CI)	25,1 (19,2; NR)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Poměr rizika (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	
P-hodnota	0,011		NA	
Odhad celkového přežití, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)		Dabrafenib + Placebo (n=212)	
Pro 1 rok	74 (66,8; 79,0)		68 (60,8; 73,5)	
Pro 2 roky	52 (44,7; 58,6)		42 (35,4; 48,9)	
Pro 3 roky	43 (36,2; 50,1)		31 (25,1; 37,9)	
Pro 4 roky	35 (28,2; 41,8)		29 (22,7; 35,2)	
Pro 5 let	32 (25,1; 38,3)		27 (20,7; 33,0)	
NR = Nedosaženo, NA = Neuplatněno				

Obrázek 1 Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití pro studii MEK115306 (ITT populace)



Zlepšení u primárního cílového parametru PFS bylo v rameni s kombinovanou terapií udržováno po dobu 5 let ve srovnání s monoterapií dabrafenibem. Zlepšení bylo také pozorováno u celkového podílu odpovědi na léčbu (ORR) a delší trvání odpovědi (DoR) bylo pozorováno v rameni s kombinovanou terapií ve srovnání s monoterapií dabrafenibem (tabulka 7).

Tabulka 7 Výsledky účinnosti v studii MEK115306 (COMBI-d)

	Primární analýza (ukončení sběru dat: 26. 8. 2013)		Aktualizovaná analýza (ukončení sběru dat: 12. 1. 2015)		5letá analýza (ukončení sběru dat: 10. 12. 2018)	
Cílový parametr	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)	dabrafenib + trametinib (n = 211)	dabrafenib + placebo (n = 212)
PFS^a						
Progrese onemocnění nebo úmrtí, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Poměr rizik (95% CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
P-hodnota	0,035		< 0,001 ^f		NA	
ORR^b % (95% CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
ORR rozdíl (95% CI)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		NA	
P-hodnota	0,0015		0,0014 ^f		NA	
DoR^c (měsíce)						
Medián (95% CI)	9,2 ^d (7,4; NR)	10,2 ^d (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
^a Přežití bez progrese (hodnoceno zkoušejícím)						
^b Celková míra odpovědi = úplná odpověď + částečná odpověď						
^c Trvání odpovědi						
^d V čase hlášení většina (≥ 59 %) zkoušejícím hodnocených odpovědí ještě stále probíhala						
^e ORR rozdíl počítán na základě nezaokrouhleného ORR výsledku						
^f Aktualizovaná analýza nebyla předem naplánována a p-hodnota nebyla upravena pro vícenásobné testování						
NR = Nedosaženo						
NA = Neuplatněno						

MEK116513 (COMBI-v):

Studie MEK116513 (COMBI-v) byla 2ramenná, randomizovaná, otevřená, studie fáze III porovnávající kombinaci dabrafenibu a trametinibu s vemurafenibem v monoterapii u neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu s pozitivní mutací V600 v genu BRAF. Primárním cílovým parametrem studie bylo celkové přežití (OS) s klíčovým sekundárním cílovým parametrem PFS. Pacienti byli stratifikováni podle hladiny laktátdehydrogenázy (LDH) (> horní limit normálu (ULN) versus ≤ ULN) a mutace v genu BRAF (V600E versus V600K).

Všech 704 pacientů bylo randomizováno 1:1, a to buď na léčbu kombinovanou terapií, nebo na léčbu vemurafenibem. Většina pacientů byla bělošské rasy (> 96 %) a mužského pohlaví (55 %), medián věku činil 55 let (24 % byli ≥ 65 let). Většina pacientů (61 % celkově) měla stupeň nemoci IVM1c. U většiny pacientů bylo LDH ≤ ULN (67 %), ECOG výkonnostní status 0 (70 %) a viscerální postižení (78 %) ve výchozím stavu. Většina pacientů měla mutaci V600E v genu BRAF (89 %). Do studie nebyli zahrnuti pacienti s metastázami v mozku.

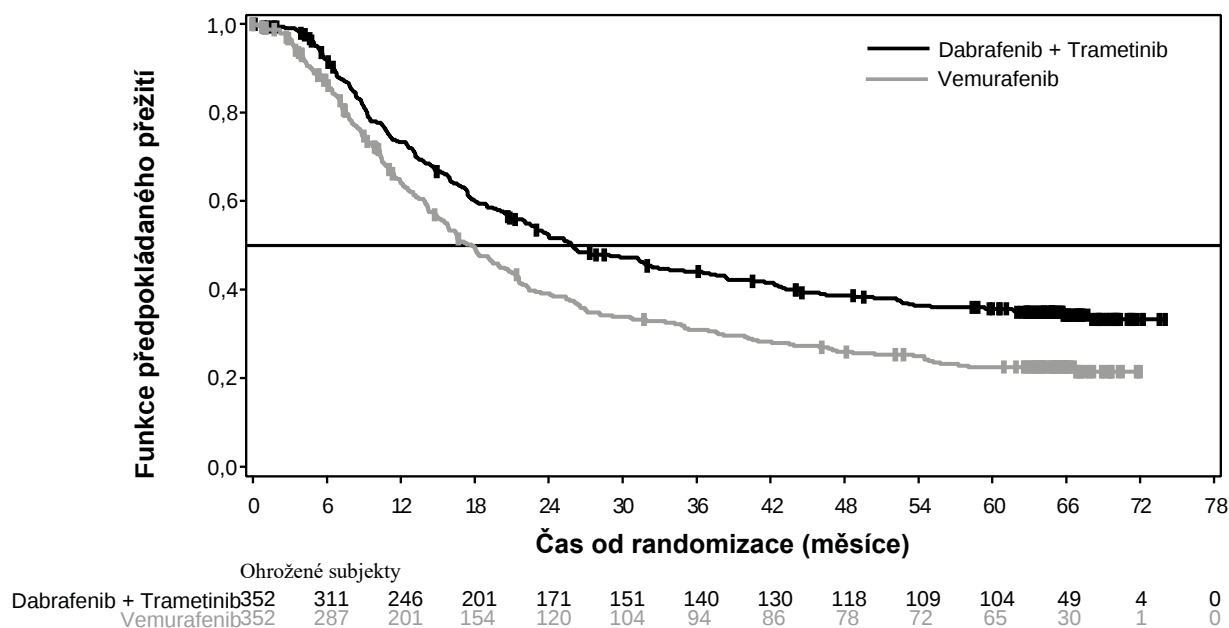
Medián OS a odhadovaná míra přežití pro 1 rok, 2 roky, 3 roky, 4 roky a 5 let jsou uvedeny v tabulce 8. U analýzy OS po 5 letech byl medián OS v rameni s kombinovanou terapií přibližně o 8 měsíců delší než medián OS u monoterapie vemurafenibem (26,0 měsíců versus 17,8 měsíců) s 5letým přežitím 36 % u kombinace oproti 23 % u monoterapie vemurafenibem (tabulka 8, obrázek 2). Zdá se, že Kaplanova-Meierova křivka celkového přežití se stabilizuje od 3 do 5 let (viz obrázek 2). Pětiletá míra celkového přežití byla 46 % (95% CI: 38,8; 52,0) v rameni s kombinovanou terapií oproti 28 % (95% CI: 22,5; 34,6) v rameni s monoterapií vemurafenibem u pacientů s normální hladinou laktátdehydrogenázy na počátku a 16 % (95% CI: 9,3; 23,3) v rameni s kombinovanou

terapií oproti 10 % (95% CI: 5,1; 17,4) v rameni s monoterapií vemurafenibem u pacientů se zvýšenou hladinou laktátdehydrogenázy na počátku.

Tabulka 8 Výsledky celkového přežití ve studii MEK116513 (COMBI-v)

	OS analýza (ukončení sběru dat: 13. 3. 2015)		5letá OS analýza (ukončení sběru dat: 8. 10. 2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Počet pacientů				
Zemřelí (příhoda), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Odhad OS (měsíce)				
Medián (95% CI)	25,6 (22,6; NR)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Poměr rizika (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
P-hodnota	< 0,001		NA	
Odhad celkového přežití, % (95% CI)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Pro 1 rok	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Pro 2 roky	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Pro 3 roky	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Pro 4 roky	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Pro 5 let	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	
NR = Nedosaženo, NA = Neuplatněno				

Obrázek 2 Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití studie MEK116513



Zlepšení u sekundárního cílového parametru PFS bylo v rameni s kombinovanou terapií udržováno po dobu 5 let ve srovnání s monoterapií vemurafenibem. Zlepšení bylo také pozorováno u ORR a delší DoR bylo pozorováno v rameni s kombinovanou terapií ve srovnání s monoterapií vemurafenibem (tabulka 9).

Tabulka 9 Výsledky účinnosti v studii MEK116513 (COMBI-v)

	Primární analýza (ukončení sběru dat: 17. 4. 2014)		5letá analýza (ukončení sběru dat: 8. 10. 2018)	
Cílový parametr	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)	dabrafenib + trametinib (n = 352)	vemurafenib (n = 352)
PFS^a				
Progrese onemocnění nebo úmrtí, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medián PFS (měsíce) (95% CI)	11,4 (9,9; 14,9)	7,3 (5,8; 7,8)	12,1 (9,7; 14,7)	7,3 (6,0; 8,1)
Poměr rizik (95% CI)	0,56 (0,46; 0,69)		0,62 (0,52; 0,74)	
P-hodnota	< 0,001		NA	
ORR^b % (95% CI)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2; 72,2)	53 (47,2; 57,9)
ORR rozdíl (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)		NA	
P-hodnota	0,0005		NA	
DoR^c (měsíce)				
Medián (95% CI)	13,8 ^d (11,0; NR)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3; 18,6)	8,5 (7,4; 9,3)
^a Přežití bez progrese (hodnoceno zkoušejícím) ^b Celková míra odpovědi = úplná odpověď + částečná odpověď ^c Trvání odpovědi ^d V čase hlášení většina (59 % u dabrafenibu+trametinibu a 42 % u vemurafenibu) zkoušejícím hodnocených odpovědí ještě stále probíhala NR = Nedosaženo NA = Neuplatněno				

Předchozí léčba BRAF inhibítorem

Údaje o pacientech užívajících kombinaci dabrafenibu s trametinibem, u nichž došlo k progresi onemocnění po předcházející léčbě inhibítorem BRAF, jsou omezené.

Část B studie BRF113220 zahrnovala kohortu 26 pacientů, kteří zprogrezovali na léčbě BRAF inhibítorem. Kombinace trametinibu v dávce 2 mg jednou denně s dabrafenibem v dávce 150 mg dvakrát denně vykazovala omezenou klinickou aktivitu u pacientů, kteří zprogrezovali na léčbě BRAF inhibítorem. Míra odpovědi hodnocená zkoušejícími byla 15 % (95% CI: 4,4; 34,9) a medián PFS byl 3,6 měsíce (95% CI: 1,9; 5,2). Podobné výsledky byly hlášeny u 45 pacientů, kteří přestoupili z monoterapie dabrafenibem na léčbu kombinací trametinibu 2 mg jednou denně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně v části C této studie. Výskyt odpovědi u těchto pacientů byl 13 % (95% CI: 5,0; 27,0), medián PFS byl 3,6 měsíce (95% CI: 2; 4).

Pacienti s metastázami v mozku

Účinnost a bezpečnost kombinace dabrafenibu s trametinibem u pacientů s melanomem s pozitivní mutací v genu BRAF, který metastazoval do mozku, byla studována v nerandomizované, otevřené, multicentrické studii fáze II (COMBI-MB). Celkový počet 125 pacientů byl rozdělen do 4 kohort:

- Kohorta A: pacienti s melanomem s mutací V600E v genu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozku bez předchozí na mozek cílené terapie a s ECOG výkonnostním stavem 0 nebo 1.

- Kohorta B: pacienti s melanomem s mutací V600E v genu BRAF s dříve léčenými asymptomatickými metastázami v mozku a s ECOG výkonnostním stavem 0 nebo 1.
- Kohorta C: pacienti s melanomem s mutací V600D/K/R v genu BRAF s asymptomatickými metastázami v mozku s nebo bez předchozí na mozek cílené terapie a s ECOG výkonnostním stavem 0 nebo 1.
- Kohorta D: pacienti s melanomem s mutací V600D/E/K/R v genu BRAF se symptomatickými metastázami v mozku s nebo bez předchozí na mozek cílené terapie a s ECOG výkonnostním stavem 0, 1 nebo 2.

Primárním cílovým parametrem studie byla intrakraniální odpověď v kohortě A, definovaná jako podíl pacientů s potvrzenou intrakraniální odpovědí, vyhodnocený zkoušejícím dle RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) verze 1.1. Sekundárními cílovými parametry studie byly zkoušejícím vyhodnocené intrakraniální odpovědi v kohortě B, C a D. Vzhledem k malé velikosti vzorku a s ohledem na zvolený 95% interval spolehlivosti by výsledky v kohortách B, C a D měly být interpretovány s opatrností. Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 10.

Tabulka 10 Výsledky účinnosti hodnocené zkoušejícím ve studii COMBI-MB

Cílový parametr	Populace všech léčených pacientů			
	Kohorta A n=76	Kohorta B n=16	Kohorta C n=16	Kohorta D n=17
Podíl intrakraniálních odpovědí, % (95% CI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	59 % (32,9; 81,6)
Trvání intrakraniální odpovědi, medián, měsíce (95% CI)				
	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Celková míra odpovědi, % (95% CI)				
	59 % (47,3; 70,4)	56 % (29,9; 80,2)	44 % (19,8; 70,1)	65 % (38,3; 85,8)
Přežití bez progresu onemocnění, medián, měsíce (95% CI)				
	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Celkové přežití, medián, měsíce (95% CI)				
	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; NR)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = Interval spolehlivosti, NR = Nedosaženo				

- Monoterapie dabrafenibem

Účinnost dabrafenibu v léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s pozitivitou mutace V600 genu BRAF byla hodnocena ve 3 klinických studiích [BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB) a BRF113710 (BREAK-2)], které zahrnovaly pacienty s pozitivitou mutací V600E a/nebo V600K genu BRAF.

Do těchto klinických studií bylo zahrnuto celkem 402 jedinců s mutací V600E genu BRAF a 49 jedinců s mutací V600K genu BRAF. Pacienti s melanomem způsobeným jinou mutací genu BRAF než V600E byli vyloučeni z potvrzovací studie a u pacientů s mutací V600K v klinických studiích s jedním ramenem se účinnost zdála nižší než u pacientů s nádory s mutací V600E.

U pacientů s melanomem nesoucím jiné mutace V600 genu BRAF než V600E a V600K nejsou k dispozici žádné údaje. Účinnost dabrafenibu u jedinců dříve léčených inhibitory proteinkinázy nebyla hodnocena.

Dříve neléčení pacienti [výsledky ze studie fáze III (BREAK-3)]

Účinnost a bezpečnost dabrafenibu byly hodnoceny v randomizované, otevřené studii fáze III (BREAK-3), která porovnávala léčbu dabrafenibem oproti dakarbazinu (DTIC) u dříve neléčených pacientů s pokročilým (neresekovatelným, stupeň III) nebo metastazujícím (stupeň IV) melanomem s pozitivní mutací V600E genu BRAF. Pacienti s melanomem způsobeným jinou mutací genu BRAF než V600E byli ze studie vyloučeni.

Primárním cílem této studie bylo zhodnocení účinnosti dabrafenibu ve srovnání s DTIC s ohledem na PFS, které bylo hodnoceno zkoušejícím. Pacientům v rameni s léčbou DTIC bylo umožněno přejít do ramene s léčbou dabrafenibem po prokázání progresu původního onemocnění pomocí nezávislého radiografického vyšetření. Základní charakteristiky byly mezi jednotlivými skupinami dobře vyvážené. Šedesát procent pacientů byli muži a 99,6 % byli běloši, medián věku byl 52 let, přičemž 21 % pacientů bylo ≥ 65 let, 98,4 % pacientů mělo ECOG status 0 nebo 1 a 97 % pacientů mělo metastazující onemocnění.

V prespecifické analýze s ukončením sběru údajů ke dni 19. prosince 2011 bylo dosaženo významného zlepšení primárního cílového parametru PFS (HR = 0,30, 95% CI 0,18; 0,51, $p < 0,0001$). Výsledky účinnosti z primární analýzy a post-hoc analýzy s 6měsíčním následným sledováním jsou shrnuty v tabulce 11. Údaje o OS z další post-hoc analýzy s ukončením sběru údajů ke dni 18. prosince 2012 jsou zobrazeny na obrázku 3.

Tabulka 11 Účinnost u dříve neléčených pacientů (studie BREAK-3, 25. červen 2012)

	Údaje k 19. prosinci 2011		Údaje k 25. červnu 2012	
	dabrafenib n = 187	DTIC n = 63	dabrafenib n = 187	DTIC n = 63
Přežití bez progresu onemocnění				
Medián, měsíce (95% CI) HR (95% CI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
	0,30 (0,18; 0,51) p < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) p < 0,0001	
Celková míra odpovědi ^a				
% (95% CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Trvání odpovědi				
Medián, měsíce (95% CI)	n = 99 5,6 (4,8; NR)	n = 12 NR (5,0; NR)	n = 110 8,0 (6,6; 11,5)	n = 15 7,6 (5,0; 9,7)
Zkratky: CI: interval spolehlivosti; DTIC: dakarbazin; HR: poměr rizik; NR: nedosaženo				
^a Definována jako potvrzená úplná odpověď + částečná odpověď.				

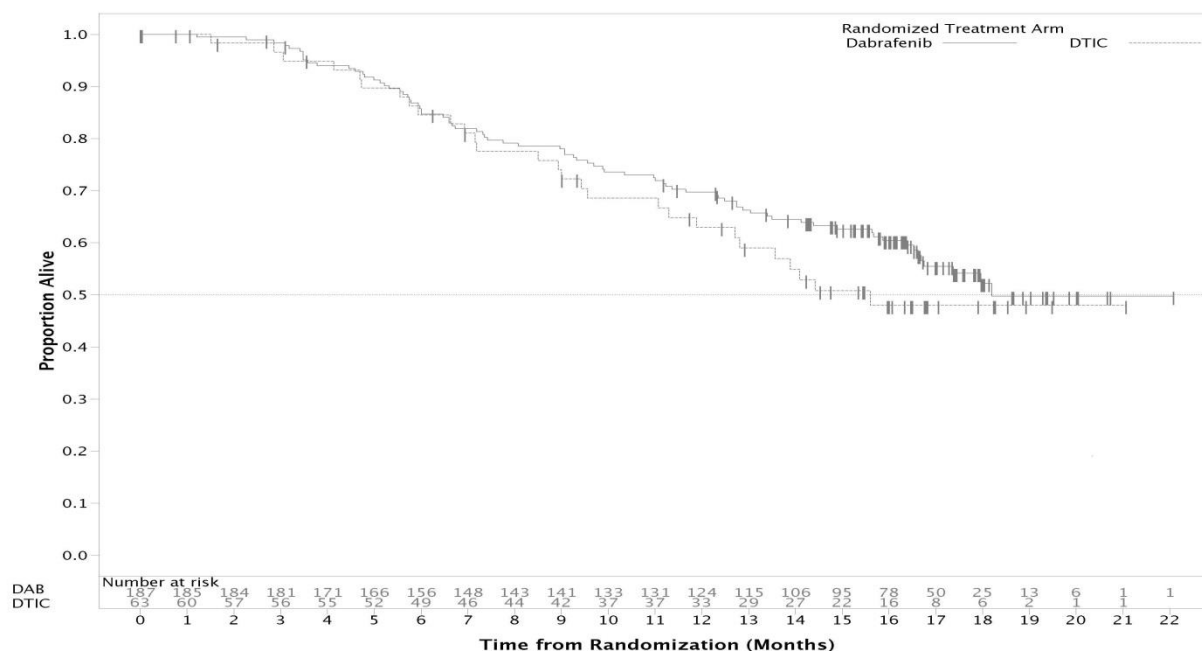
Při ukončení sběru údajů ke dni 25. června 2012 přešlo 35 jedinců (55,6 %) z 63 původně randomizovaných do ramene s léčbou DTIC do ramene s léčbou dabrafenibem a u 63 % jedinců původně randomizovaných do ramene s léčbou dabrafenibem a u 79 % jedinců randomizovaných do ramene s léčbou DTIC došlo k progresi onemocnění nebo pacienti zemřeli. Medián PFS po změně léčby byl 4,4 měsíce.

Tabulka 12 Data týkající se přežití pacientů z primární a post-hoc analýzy

Ukončení sběru dat ke dni	Léčba	Počet úmrtí (%)	Poměr rizik (95% CI)
19. prosince 2011	DTIC	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11 %)	
25. června 2012	DTIC	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29 %)	
18. prosince 2012	DTIC	28 (44 %)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42 %)	
^(a) Pacienti nebyli v době změny léčby kontrolováni			

Údaje o OS z další post-hoc analýzy založené na údajích získaných před ukončením sběru dat ke dni 18. prosince 2012 vykazují výskyt 12měsíčního celkového přežití 63 % u DTIC a 70 % u dabrafenibu.

Obrázek 3 Kaplanovy-Meierovy křivky celkového přežití (BREAK-3) (18. prosinec 2012)



Vysvětlivky:

Randomized Treatment Arm - Randomizované rameno s léčbou

Proportion Alive - Poměr přežívajících pacientů

Number at risk - Počet v riziku

Time from Randomization (Months) - Doba od randomizace pacientů (měsíce)

Pacienti s mozkovými metastázami [výsledky ze studie fáze II (BREAK-MB)]

Studie BREAK-MB byla multicentrická, otevřená, dvoukohortová studie fáze II navržená k hodnocení intrakraniální odpovědi na dabrafenib u jedinců s histologicky potvrzenými mozkovými metastázami melanomu s pozitivitou mutace genu BRAF (V600E nebo V600K) (stadium IV). Jedinci byli zařazeni do kohorty A (jedinci bez předchozí lokální léčby mozkových metastáz) nebo kohorty B (jedinci, kteří byli již dříve lokálně léčeni pro mozkové metastázy).

Primárním cílovým parametrem studie byl celkový výskyt intrakraniální odpovědi (OIRR, overall intracranial response rate) u pacientů s mutací V600E, na základě hodnocení zkoušejícího. Potvrzený OIRR a další výsledky účinnosti založené na posouzení zkoušejícím jsou shrnuty v tabulce 13.

Tabulka 13 Údaje týkající se účinnosti u pacientů s mozkovými metastázami (studie BREAK-MB)

	Populace všech léčených jedinců			
	BRAF V600E (primární)		BRAF V600K	
	Kohorta A n = 74	Kohorta B n = 65	Kohorta A n = 15	Kohorta B n = 18
Celkový výskyt intrakraniální odpovědi, % (95% CI)^a				
	39 % (28,0; 51,2) p < 0,001 ^b	31 % (19,9; 43,4) p < 0,001 ^b	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Trvání intrakraniální odpovědi, medián, měsíce (95% CI)				
	n = 29 4,6 (2,8; NR)	n = 20 6,5 (4,6; 6,5)	n = 1 2,9 (NR; NR)	n = 4 3,8 (NR; NR)
Celková odpověď, % (95% IS)^a				
	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
Trvání odpovědi, medián, měsíce (95% CI)				
	n = 28 5,1 (3,7; NR)	n = 20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	n = 5 3,1 (2,8; NR)
Přežití bez progresu, medián, měsíce (95% CI)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Celkové přežití, medián, měsíce (95% CI)				
Medián, měsíce	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)
Zkratky: CI: interval spolehlivosti; NR: nedosaženo; NA: není relevantní				
^a Potvrzená odpověď.				
^b Tato studie byla navržena k podpoření nebo zamítnutí nulové hypotézy OIRR ≤ 10 % (na základě historických výsledků) ve prospěch alternativní hypotézy OIRR ≥ 30 % u jedinců s mutací V600E genu BRAF				

Pacienti dříve neléčení nebo pacienti, u kterých selhala alespoň jedna předchozí systémová léčba [výsledky ze studie fáze II (BREAK-2)]

Studie BRF113710 (BREAK-2) byla multicentrická, jednoramenná studie, do které bylo zařazeno 92 jedinců s metastatickým melanomem (stupeň IV) s potvrzenou pozitivitou mutace V600E nebo V600K genu BRAF.

Zkoušejícím potvrzený výskyt odpovědi u pacientů s metastatickým melanomem s pozitivitou mutace V600E genu BRAF (n = 76) byl 59 % (95% CI: 48,2; 70,3) a medián DoR byl 5,2 měsíce (95% CI: 3,9; nepočitatelný) na základě mediánu sledování 6,5 měsíce. U pacientů s metastazujícím melanomem s pozitivitou mutace V600K genu BRAF (n = 16) byl výskyt odpovědi 13 % (95% CI: 0,0; 28,7) s mediánem DoR 5,3 měsíce (95% CI: 3,7; 6,8). Ačkoli byly údaje limitované malým počtem pacientů, medián OS se zdál konzistentní s údaji od pacientů s nádory s pozitivitou mutace V600E genu BRAF.

Adjuvantní léčba melanomu stadia III

BRF115532 (COMBI-AD)

Účinnost a bezpečnost dabrafenibu v kombinaci s trametinibem byla hodnocena v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s kožním melanomem stadia III (Stadia IIIA [metastázy v lymfatických uzlinách > 1 mm], IIIB nebo IIIC) s mutací V600 E/K genu BRAF po kompletní chirurgické resekci.

Pacienti byli randomizováni 1:1 tak, že dostávali buď kombinovanou léčbu (dabrafenib 150 mg dvakrát denně a trametinib 2 mg jednou denně) nebo 2 placeba po dobu 12 měsíců. Zařazení do studie bylo podmíněno kompletní chirurgickou resekci melanomu s kompletní lymfadenektomií provedenou do 12 týdnů před randomizací. Pacienti s jakoukoli předchozí systémovou protinádorovou léčbou, včetně radioterapie, nemohli být do studie zařazeni. Pacienti s anamnézou předchozí malignity, mohli být do studie zařazeni, pokud splnili podmínku alespoň 5 let bez známek onemocnění. Pacienti s malignitami s potvrzenou aktivační mutací RAS nemohli být do studie zařazeni. Pacienti byli stratifikováni dle typu mutace genu BRAF (V600E versus V600K) a dle úrovně melanomu stadia III

(klasifikace dle 7. vydání AJCC American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System) před operací (různá úroveň postižení lymfatických uzlin, velikost primárního nádoru, přítomnost ulcerace). Primárním cílovým parametrem byla délka přežití bez relapsu onemocnění (RFS-relapse-free survival) hodnocená zkoušejícím, definovaná jako čas od randomizace po rekurenci onemocnění nebo úmrtí z jakékoliv příčiny. Radiologické hodnocení nádoru bylo prováděno každé 3 měsíce první dva roky a poté každých 6 měsíců až do prokázání prvního relapsu. Sekundární cílové parametry zahrnují celkové přežití (OS -overall survival – klíčový sekundární cílový parametr), stav bez relapsu (FFR-freedom free relapse) a přežití bez vzdálených metastáz (DMFS- distant metastasis-free survival).

Celkový počet 870 pacientů byl randomizován do 2 ramen: kombinovaná léčba (n=438) a placebo (n=432). Většina pacientů byla bělošské rasy (99 %), muži (55 %) s mediánem věku 51 let (18 % bylo ≥ 65 let). Do studie byli zařazeni pacienti s různými úrovněmi melanomu stádia III, před resekcí; 18 % pacientů mělo postižení lymfatických uzlin, identifikovatelné pouze mikroskopicky a primární nádor bez ulcerace. Většina pacientů (91 %) mělo mutaci V600E genu BRAF.

Medián doby sledování byl v době primární analýzy 2,83 roky v rameni pacientů užívajících kombinovanou léčbu dabrafenib a trametinib a 2,75 roky v rameni pacientů užívajících placebo.

Výsledky primární analýzy RFS jsou prezentovány v tabulce 14. Studie prokázala statisticky významný rozdíl pro primární výsledek RFS hodnocený zkoušejícím mezi léčebnými rameny, medián RFS byl 16,6 měsíců v rameni s placebem, v rameni s kombinovanou léčbou dosud nebyl dosažen (HR: 0,47; 95% interval spolehlivosti: (0,39; 0,58), $p = 1,53 \times 10^{-14}$). Pozorovaný přínos RFS byl demonstrován u všech podskupin pacientů, včetně věku, pohlaví a rasy. Výsledky byly také konzistentní napříč stratifikačními faktory pro stupeň onemocnění a typ mutace V600 genu BRAF.

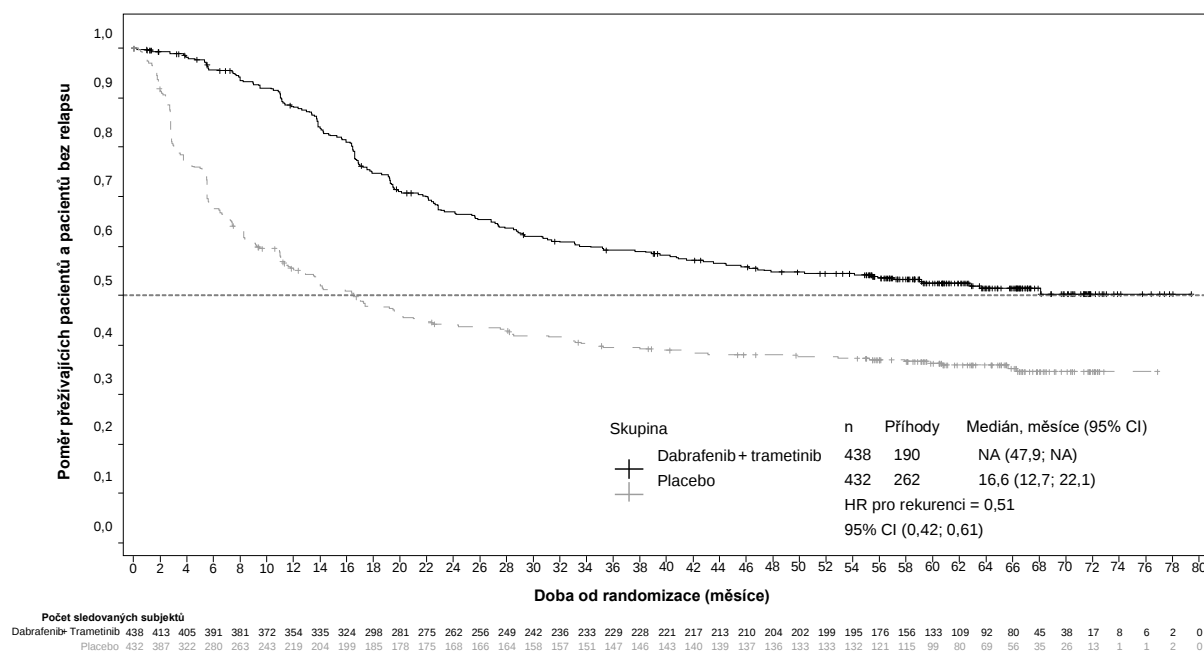
Tabulka 14 Délka přežití bez relapsu (RFS), stanovená zkoušejícím ve studii BRF115532 (COMBI-AD primární analýza)

RFS parametr	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Počet příhod, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Rekurence	163 (37 %)	247 (57 %)
Relaps s distálními metastázami	103 (24 %)	133 (31 %)
Úmrtí	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Medián (měsíce)	NE	16,6
(95% CI)	(44,5; NE)	(12,7; 22,1)
Poměr rizik ^[1]	0,47	
(95% CI)	(0,39; 0,58)	
P-hodnota ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
Výskyt po 1 roce (95% CI)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Výskyt po 2 letech (95% CI)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Výskyt po 3 letech (95% CI)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Poměr rizik je získán ze stratifikovaného Pikeho modelu.
^[2] p-hodnota je získána z dvoustranného stratifikovaného log-rank testu (stratifikačními faktory byly stupně nemoci – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – a typy mutace V600 genu BRAF – V600E vs. V600K)
NE = nelze odhadnout

Na základě dat aktualizovaných o následné 29měsíční sledování, porovnaných s primární analýzou (minimální doba sledování 59 měsíců) byl přínos RFS parametru zachován s odhadovanou hodnotou HR 0,51 (95% CI: 0,42; 0,61) (Obrázek 4). V rameni s kombinací byla 5letá míra RFS 52 % (95% CI: 48; 58) ve srovnání s 36% (95% CI: 32; 41) v rameni s placebem.

Obrázek 4 Kaplanovy-Meierovy křivky RFS ve studii BRF115532 (ITT populace, aktualizované výsledky)



V době závěrečné analýzy OS byl medián doby sledování 8,3 roku v rameni s kombinovanou léčbou a 6,9 roku v rameni s placebem. Pozorovaný rozdíl v OS nebyl statisticky významný (HR: 0,80; 95% CI: 0,62; 1,01), s 125 příhodami (29 %) v rameni s kombinovanou léčbou a 136 příhodami (31 %) v rameni s placebem. Odhadovaná míra 5letého OS byla 79 % v rameni s kombinovanou léčbou a 70 % v rameni s placebem a odhadovaná míra 10letého OS byla 66 % v rameni s kombinovanou léčbou a 63 % v rameni s placebem.

Nemalobuněčný karcinom plic

Studie BRF113928

Účinnost a bezpečnost dabrafenibu v kombinaci s trametinibem byla sledována v tříkohortové, multicentrické, nerandomizované a otevřené studii fáze II, do které byli zařazeni pacienti se stadiem IV NSCLC s mutací V600E genu BRAF. Primárním cílovým parametrem bylo ORR dle kritérií RECIST 1.1 hodnocené zkoušejícím. Sekundární cílové parametry zahrnovaly DoR, PFS, OS, bezpečnost a populační farmakokinetiku. ORR, DoR a PFS byly také hodnoceny nezávislou komisí (Independent Review Committee; IRC) jako analýza citlivosti.

Kohorty byly zařazovány postupně:

- Kohorta A: Monoterapie (dabrafenib 150 mg dvakrát denně), 84 pacientů bylo zařazeno, 78 pacientů dostávalo předchozí systémovou terapii metastazujícího onemocnění.
- Kohorta B: Kombinovaná terapie (dabrafenib 150 mg dvakrát denně a trametinib 2 mg jednou denně), zařazeno 59 pacientů, 57 pacientů podstoupilo 1-3 cykly předchozí systémové terapie metastazujícího onemocnění, 2 pacienti žádnou předchozí systémovou léčbu neměli a byli zahrnuti v analýze pacientů zařazených do kohorty C.
- Kohorta C: Kombinovaná terapie (dabrafenib 150 mg dvakrát denně a trametinib 2 mg jednou denně), 34 pacientů. Všichni pacienti dostávali studovaný léčivý přípravek jako léčbu první volby metastazujícího onemocnění.

Mezi celkem 93 pacienty, kteří byli zařazeni ve skupině B a C kombinované terapie, byla většina pacientů bělošské rasy (> 90 %) se srovnatelným zastoupením žen a mužů (54 % vs. 46 %) a mediánem věku 64 let u pacientů léčených v druhé a další linii a 68 let u pacientů v první linii. Většina pacientů (94 %) zařazených ve skupinách léčených kombinovanou terapií měla ECOG výkonnostní status 0 nebo 1. 26 pacientů (28 %) nikdy nekouřilo. Většina pacientů měla nesquamózní histologii.

Ve dříve léčené populaci 38 pacientů (67 %) dostávalo jeden cyklus systémové protinádorové terapie metastazujícího onemocnění.

V době primární analýzy byl primární cílový parametr ORR, který byl hodnocený zkoušejícím, v primární populaci 61,1 % (95% CI, 43,5 %; 76,9 %) a v dříve léčené populaci 66,7 % (95% CI, 52,9 %; 78,6 %). To splnilo statistickou významnost k zamítnutí nulové hypotézy, že ORR pro dabrafenib kombinovaný s trametinibem u této NSCLC populace byl méně nebo rovný 30 %. Výsledky ORR hodnocené IRC komisí byly stejné jako hodnocení zkoušejícího. Účinnost kombinace s trametinibem byla vyšší v nepřímém srovnání s monoterapií dabrafenibem v kohortě A. Konečná analýza účinnosti provedená 5 let po první dávce u posledního pacienta je uvedena v tabulce 15.

Tabulka 15 Souhrn účinnosti ve skupinách kombinované léčby na základě hodnocení zkoušejícího a nezávislého radiologického přezkoumání

Cílový parametr	Analýza	Kombinovaná léčba 1. linie n=36 ¹	Kombinovaná léčba 2. linie plus n=57 ¹
Celková potvrzená reakce n (%) (95% CI)	Dle zkoušejícího	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	39 (68,4 %) (54,8; 80,1)
	Dle IRC	23 (63,9 %) (46,2; 79,2)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Medián DoR Měsíce (95% CI)	Dle zkoušejícího	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Dle IRC	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medián PFS Měsíce (95% CI)	Dle zkoušejícího	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Dle IRC	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medián OS Měsíce (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)

¹ Ukončení sběru dat: 7. ledna 2021

Prodloužení QT intervalu

Nejzávažnější případy prodloužení QTc intervalu o > 60 milisekund (ms) byly pozorovány u 3 % jedinců léčených dabrafenibem (jeden jedinec > 500 ms v celkové populaci). Ve studii fáze III MEK115306 nedošlo u žádného z pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem k prodloužení QTcB intervalu nad 500 ms; QTcB interval byl prodloužen o více než 60 ms oproti výchozímu stavu u 1 % (3/209) pacientů. Ve studii fáze III MEK116513 měli čtyři pacienti (1 %) léčení trametinibem v kombinaci s dabrafenibem prodloužení QTcB intervalu stupně 3 (> 500 ms). Dva z těchto pacientů, kteří měli prodloužení QTcB intervalu stupně 3 (> 500 ms), měli zároveň prodloužení QTcB o > 60 ms oproti výchozímu stavu.

Potenciální účinek dabrafenibu na prodloužení QT intervalu byl hodnocen v QT studii zaměřené na podávání vícenásobné dávky. Supraterapeutická dávka 300 mg dabrafenibu dvakrát denně byla podávána 32 pacientům s nádory s přítomnou mutací V600 genu BRAF. Žádný klinicky relevantní účinek dabrafenibu nebo jeho metabolitů na QTc interval nebyl pozorován.

Další studie - analýza postupu u pyrexie

Studie CPDR001F2301 (COMBI-i) a studie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pyrexie je pozorována u pacientů léčených kombinací dabrafenibu a trametinibu. Počáteční registrační studie hodnotící kombinovanou terapii u neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu (COMBI-d a COMBI-v; celkem n=559) a v adjuvantní terapii melanomu (COMBI-AD, n=435) doporučovaly přerušit pouze dabrafenib v případě pyrexie (horečka $\geq 38,5$ °C). Ve dvou následujících studiích u neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu (kontrolní rameno COMBI-i, n=264) a v adjuvantní léčbě melanomu (COMBI-Aplus, n=552) bylo doporučeno přerušení podávání obou

léčivých přípravků, při teplotě pacienta $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), nebo při prvním příznaku pyrexie (COMBI-i; COMBI-Aplus pro opakující se pyrexii). U COMBI-i a COMBI-Aplus byl nižší výskyt pyrexie stupně 3/4, komplikované pyrexie, hospitalizace kvůli závažné pyrexii u nežádoucích účinků zvláštního zájmu (AESI), času stráveného v pyrexii AESI a trvalého vysazení obou léčivých přípravků v důsledku pyrexie AESI (druhý pouze v adjuvantní léčbě) ve srovnání s COMBI-d, COMBI-v a COMBI-AD. Studie COMBI-Aplus dosáhla svého primárního cílového parametru se souhrnným výskytem 8,0 % (95% CI: 5,9; 10,6) pro pyrexii stupně 3/4, hospitalizaci kvůli pyrexii nebo trvalé přerušení léčby kvůli pyrexii ve srovnání s 20,0 % (95% CI: 16,3; 24,1) u původního kontrolního ramene (COMBI-AD).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s dabrafenibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s melanomem a solidními maligními tumory (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Dabrafenib je po perorálním podání absorbován s mediánem doby do dosažení maximálních plazmatických koncentrací 2 hodiny po podání dávky. Průměrná absolutní biologická dostupnost dabrafenibu po perorálním podání je 95 % (90% CI: 81; 110 %). Expozice dabrafenibu ($C_{\max}$ a AUC) se zvyšovala úměrně podané dávce v rozmezí od 12 do 300 mg po podání jednotlivé dávky, ale při opakovaném dávkování dvakrát denně bylo zvyšování nižší než proporcionální. Snížení expozice bylo pozorováno při opakovaném dávkování, pravděpodobně v důsledku indukce vlastního metabolismu. Poměr průměrné akumulace AUC den 18/den 1 byl 0,73. Po podání 150 mg 2x denně byl geometrický průměr $C_{\max}$ 1 478 ng/ml, $AUC_{(0-\tau)}$ 4 341 ng*h/ml a koncentrace před podáním dávky (C_{τ}) 26 ng/ml.

Podání dabrafenibu s jídlem snižovalo jeho biologickou dostupnost (snížení $C_{\max}$ o 51 % a AUC o 31 %) a opožďovalo vstřebávání dabrafenibu z tobolek ve srovnání s podáním nalačno.

Distribuce

Dabrafenib je z 99,7 % navázán na lidské plazmatické proteiny. Distribuční objem v rovnovážném stavu po intravenózním podání je 46 l.

Biotransformace

Metabolismus dabrafenibu je primárně zprostředkován CYP2C8 a CYP3A4 za tvorby hydroxydabrafenibu, který je dále oxidován prostřednictvím CYP3A4 za tvorby karboxydabrafenibu. Karboxydabrafenib může být dekarboxylován neenzymatickým procesem na desmethyl dabrafenib. Karboxydabrafenib je vylučován žlučí a močí. Desmethyl dabrafenib může být rovněž vytvořen ve střevě a může se reabsorbovat. Desmethyl dabrafenib je metabolizován CYP3A4 na oxidativní metabolity. Terminální poločas hydroxydabrafenibu odpovídá původní látce s poločasem 10 hodin, zatímco karboxy- a desmethylmetabolity mají delší poločas (21 - 22 hodin). Průměrný poměr AUC metabolitů k původní látce po opakovaném podání je 0,9 pro hydroxydabrafenib, 11 pro karboxydabrafenib a 0,7 pro desmethyl dabrafenib. Na základě expozice, relativní síly a farmakokinetických vlastností je pravděpodobné, že se jak hydroxydabrafenib tak desmethyl dabrafenib budou podílet na klinickém účinku dabrafenibu, zatímco aktivita karboxydabrafenibu je pravděpodobně nevýznamná.

Interakce léčivých přípravků

Účinky jiných léčivých přípravků na dabrafenib

Dabrafenib je substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp) a lidského BCRP *in vitro*. Tyto transportéry mají ovšem minimální vliv na perorální biologickou dostupnost a eliminaci dabrafenibu a riziko klinicky významných lékových interakcí s inhibitory P-gp nebo BCRP je nízké. Nebylo prokázáno, že by dabrafenib či jeho 3 hlavní metabolity inhibovaly P-gp *in vitro*.

Účinky dabrafenibu na jiné léčivé přípravky

Ačkoli dabrafenib a jeho metabolity hydroxydabrafenib, karboxydabrafenib a desmethyl dabrafenib jsou inhibitory lidského transportéru pro organické anionty (OAT) 1 a OAT3 *in vitro*, a dabrafenib a jeho desmethyl metabolit jsou prokázanými inhibitory transportéru 2 pro organické kationty (OCT2) *in vitro*, je riziko lékových interakcí u těchto transportérů na základě klinické expozice dabrafenibu a jeho metabolitů minimální.

Eliminace

Terminální poločas dabrafenibu po intravenózním podání jednotlivé mikrodávky je 2,6 hodiny. Terminální poločas dabrafenibu po podání jednotlivé perorální dávky je 8 hodin v důsledku eliminace omezené vstřebáváním po perorálním podání (flip-flop farmakokinetika). Intravenózní plazmatická clearance je 12 l/hodinu.

Po perorální dávce je hlavní cestou eliminace dabrafenibu metabolisme zprostředkovaná CYP3A4 a CYP2C8. Látky odvozené od dabrafenibu jsou vylučovány primárně stolicí, 71 % perorální dávky se vyloučí stolicí; 23 % dávky se vyloučí močí pouze ve formě metabolitů.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že mírné zvýšení hladin bilirubinu a/nebo AST [na základě NCI (National Cancer Institute) klasifikace] signifikantně neovlivňuje perorální clearance dabrafenibu. Lehká porucha funkce jater, jak je definována na základě hladin bilirubinu a AST, navíc neměla významný vliv na plazmatické koncentrace metabolitů dabrafenibu. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje. Protože jaterní metabolismus a biliární sekrece jsou primárními cestami eliminace dabrafenibu a jeho metabolitů, mělo by podávání dabrafenibu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater probíhat s opatrností (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Populační farmakokinetická analýza naznačuje, že lehká porucha funkce ledvin neovlivňuje perorální clearance dabrafenibu. Ačkoli údaje u středně těžké poruchy funkce ledvin jsou omezené, tato data nenaznačují klinicky významný vliv. U jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Starší pacienti

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměl věk významný vliv na farmakokinetiku dabrafenibu. Vyšší věk než 75 let byl významným prediktorem plazmatické koncentrace karboxy- a desmethyl-dabrafenibu, přičemž u jedinců ≥ 75 let byla expozice o 40 % vyšší ve srovnání s jedinci < 75 let.

Tělesná hmotnost a pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy má pohlaví i tělesná hmotnost vliv na perorální clearance dabrafenibu; tělesná hmotnost má rovněž vliv na distribuční objem po perorálním podání a distribuční clearance. Tyto farmakokinetické rozdíly však nebyly považovány za významné.

Rasa

Populační farmakokinetická analýza neprokázala významné rozdíly ve farmakokinetice dabrafenibu u asijské a bělošské populace. Ke stanovení vlivu ostatních ras na farmakokinetiku dabrafenibu není k dispozici dostatek údajů.

Pediatrická populace

Farmakokinetické expozice dabrafenibu v dávce upravené podle tělesné hmotnosti dospívajících pacientů byly v rozmezí dávek pozorovaných u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie kancerogenity nebyly s dabrafenibem provedeny. Dabrafenib nebyl mutagenní ani klastrogenní v testech na bakteriích ani kulturách savčích buněk *in vitro* a ani v testu tvorby mikrojadér u hlodavců *in vivo*.

V kombinovaných studiích fertility samic a časného embryonálního a embryofetálního vývoje u potkanů byl snížen počet žlutých tělísek v ovariích u březích samic při dávkách 300 mg/kg/den (přibližně trojnásobek klinické expozice u člověka na základě AUC), ale nebyl pozorován vliv na estrální cyklus, páření a parametry fertility. Vývojová toxicita, včetně embryofetality, defektů ventrikulárního septa a variability tvaru thymu, byla pozorována při dávkách 300 mg/kg/den a opožděný vývoj skeletu a snížení tělesné hmotnosti plodu při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (což odpovídá $\geq 0,5$ násobku klinické expozice u člověka na základě AUC).

Studie hodnotící fertilitu samců nebyla s dabrafenibem provedena. Ve studiích toxicity po opakované dávce byla u potkanů a psů pozorována testikulární degenerace/deplece ($\geq 0,2$ násobek klinické expozice u člověka na základě AUC). Testikulární změny u potkanů a psů přetrvávaly i po 4 týdnech rekonvalescence (viz bod 4.6).

U psů byly (při dávkách ≥ 2 násobek klinické expozice u člověka na základě AUC) pozorovány kardiovaskulární účinky, včetně degenerace/nekrózy koronárních arterií a/nebo krvácení, hypertrofie srdeční atrioventrikulární chlopně/krvácení do srdeční atrioventrikulární chlopně a fibrovaskulární proliferace síní. U myši byl pozorován fokální arteriální/perivaskulární zánět v různých tkáních a u potkanů byla pozorována zvýšená incidence hepatální arteriální degenerace a spontánní kardiomyocytární degenerace se zánětem (spontánní kardiomyopatie) (při dávkách $\geq 0,5$ násobku klinické expozice u člověka v případě potkanů a $\geq 0,6$ násobku klinické expozice u člověka v případě myši). U myši byly pozorovány účinky na játra, včetně hepatocelulární nekrózy a zánětu (při dávkách $\geq 0,6$ násobku klinické expozice u člověka). U několika psů byl při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (odpovídá ≥ 9 násobku klinické expozice u člověka na základě AUC) pozorován bronchoalveolární zánět plic, který byl spojen s oslabeným a/nebo ztíženým dýcháním.

U psů a potkanů, kterým byl podáván dabrafenib, byly pozorovány reverzibilní hematologické účinky. Ve studiích hodnotících až 13 týdnů léčby bylo pozorováno snížení počtu retikulocytů a/nebo erytrocytů (při dávkách ≥ 10 , resp. $1,4$ násobek klinické expozice u člověka).

Ve studii juvenilní toxicity u potkanů byly pozorovány účinky na růst (zkrácení délky dlouhých kostí), renální toxicita (tubulární depozita, zvýšení incidence kortikálních cyst a tubulární bazofilie a reverzibilní zvýšení koncentrace urey a/nebo kreatininu) a testikulární toxicita (degenerace a dilatace tubulů) (při dávkách $\geq 0,2$ násobku klinické expozice u pacientů na základě AUC).

Dabrafenib je fototoxický v testu 3T3 NRU (neutral red uptake) na myších fibroblastech *in vitro* a *in vivo* v dávce ≥ 100 mg/kg (> 44 násobek klinické expozice u člověka na základě C_{max}) ve studii perorální fototoxicity u bezsrstých myši.

Léčba v kombinaci s trametinibem

Ve studii na psech, ve které byla podávána kombinace trametinibu a dabrafenibu po dobu 4 týdnů, byly pozorovány příznaky gastrointestinální toxicity a snížení množství lymfatických buněk v thymu při užití nižších dávek, než u psů, kterým byl podáván trametinib samostatně. Jinak byla pozorována obdobná toxicita jako u srovnatelných studií s monoterapií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokrystalická celulóza
Magnesium-stearát
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolka

Červený oxid železitý (E 172)
Oxid titaničitý (E 171)
Hypromelóza (E 464)

Inkoust

Černý oxid železitý (E 172)
Šelak
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledná bílá lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým šroubovacím uzávěrem a silikagelovým desikantem.

Jedna lahvička obsahuje 28 nebo 120 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. srpna 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 8. května 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

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

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky
dabrafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 50 mg dabrafenibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

28 tobolek

120 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Lahvička obsahuje vysoušedlo, neodstraňujte jej, ani jej nejezte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tafinlar 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tafinlar 50 mg tobolky
dabrafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 50 mg dabrafenibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

28 tobolek

120 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky
dabrafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 75 mg dabrafenibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

28 tobolek

120 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Lahvička obsahuje vysoušedlo, neodstraňujte jej, ani jej nejezte.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

tafinlar 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Tafinlar 75 mg tobolky
dabrafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 75 mg dabrafenibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

28 tobolek

120 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky

Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

dabrafenib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Tafinlar a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tafinlar užívat
3. Jak se přípravek Tafinlar užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Tafinlar uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Tafinlar a k čemu se používá

Přípravek Tafinlar je lék, který obsahuje léčivou látku dabrafenib. Používá se buď samostatně, nebo v kombinaci s jiným lékem obsahujícím trametinib, u dospělých k léčbě určitého typu nádorového onemocnění kůže nazývaného melanom, který se rozšířil do dalších částí těla nebo jej nelze odstranit chirurgicky.

Přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem se také užívá k prevenci návratu melanomu, který byl předtím chirurgicky odstraněn.

Přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem je také užíván k léčbě nádoru plic nazývaného nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC).

Oba nádory mají určitou změnu (mutaci) v genu nazývaném BRAF na pozici V600.

Tato mutace v genu mohla způsobit, že nádor vznikl. Tento přípravek se zaměřuje na bílkoviny vytvořené tímto mutovaným genem BRAF a zpomaluje nebo zastavuje vývoj nádorového onemocnění.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Tafinlar užívat

Přípravek Tafinlar lze používat pouze k léčbě melanomu a NSCLC, který má mutaci v genu BRAF. Proto Vám lékař před zahájením léčby provede vyšetření ke stanovení této mutace.

Pokud Vás lékař rozhodne, že budete užívat přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem, **přečtěte si příbalovou informaci trametinibu stejně pečlivě jako tuto příbalovou informaci.**

Pokud máte jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Neužívejte přípravek Tafinlar

- **jestliže jste alergický(á)** na dabrafenib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si myslíte, že se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Tafinlar se poraďte se svým lékařem. Váš lékař potřebuje vědět, jestli:

- máte problémy s játry;
- máte nebo jste někdy měl(a) problémy s ledvinami;
Lékař Vám může v průběhu léčby přípravkem Tafinlar odebírat krevní vzorky, aby sledoval činnost jater a ledvin.
- máte nebo jste měl(a) jiný typ nádoru, než melanom nebo NSCLC, protože u Vás může být při užívání přípravku Tafinlar větší riziko vzniku kožních nádorů či nádorů vyskytujících se jinde než na kůži.

Než začnete užívat přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem, Váš lékař potřebuje vědět, jestli:

- máte problémy se srdcem jako srdeční selhání nebo problémy se srdeční činností.
- máte problémy s očima, včetně ucpání sítnicové žíly nebo otoku v oku, který může být způsoben onemocněním sítnice, kdy dochází k hromadění tekutiny pod sítnicí, zvaným chorioretinopatie.
- máte plicní nebo dýchací problémy, včetně problémů s dýcháním často doprovázené suchým kašlem, dušností a únavou.
- máte nebo jste měl(a) jakékoli problémy týkající se žaludku a střev, jako je divertikulitida (zanícené výčhlipky v tlustém střevě) nebo metastázy do trávicího traktu.

Pokud si myslíte, že se Vás něco z tohoto týká, poraďte se se svým lékařem.

Stavy, kterým musíte věnovat pozornost

U některých osob, které užívají přípravek Tafinlar, se mohou rozvinout další stavy (onemocnění), které mohou být závažné. Musíte vědět o důležitých známkách a příznacích, kterým máte v průběhu užívání tohoto léku věnovat pozornost. Některé z těchto příznaků (krváčení, horečka, změny na kůži a problémy s očima) jsou krátce uvedeny v tomto bodě, ale podrobnější informace naleznete v bodě 4 „Možné nežádoucí účinky“.

Krvácení

Užívání přípravku Tafinlar v kombinaci s trametinibem může způsobit vážné krvácení, včetně krvácení do mozku, do zažívacího ústrojí (např. žaludku, střev, konečníku), nebo do plic a dalších orgánů, které může vést k úmrtí. Příznaky mohou zahrnovat:

- bolest hlavy, závratě, nebo pocit slabosti
- krev ve stolici nebo černou stolicí
- krev v moči
- bolest břicha
- vykašlávání / zvracení krve

Pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků, co nejdříve **informujte svého lékaře**.

Horečka

Přípravek Tafinlar nebo jeho kombinace s trametinibem může způsobovat horečku, přičemž pravděpodobnost vzniku horečky je vyšší u kombinované léčby (viz také bod 4). V některých případech se u lidí s horečkou může objevit nízký krevní tlak, závratě nebo jiné příznaky.

Pokud máte teplotu nad 38 °C nebo pokud pociťujete nástup horečky v průběhu užívání tohoto přípravku, **okamžitě informujte svého lékaře**.

Porucha srdeční činnosti

Přípravek Tafinlar může způsobovat problémy se srdcem nebo může zhoršovat již přítomné srdeční problémy (viz také „Srdeční choroby“ v bodu 4) u pacientů užívajících Tafinlar v kombinaci s trametinibem.

Pokud máte poruchu srdeční činnosti, sdělte to svému lékaři. Váš lékař bude před zahájením léčby a v průběhu léčby přípravkem Tafinlar v kombinaci s trametinibem provádět vyšetření, aby zkontroloval, zda Vaše srdce pracuje správně. Neprodleně sdělte svému lékaři, pokud máte pocit bušení srdce či rychlé nebo nepravidelné činnosti srdce, nebo pokud se u Vás vyskytnou závratě, únava, točení hlavy, dušnost, nebo otoky nohou. Pokud to bude nutné, lékař může rozhodnout o přerušení léčby nebo o jejím trvalém ukončení.

Změny na kůži, které mohou být příznakem nového nádorového onemocnění kůže

Lékař Vám kůži zkontroluje před zahájením léčby tímto přípravkem a poté ji bude pravidelně kontrolovat i v jejím průběhu. Pokud zaznamenáte v průběhu užívání tohoto přípravku nebo po ukončení léčby jakékoli změny na kůži, **sdělte to neprodleně svému lékaři** (viz rovněž bod 4).

Problémy s očima

Při užívání tohoto přípravku je nutné podstoupit lékařské oční vyšetření.

Pokud v průběhu léčby zaznamenáte zarudnutí nebo podráždění očí, rozmazané vidění, bolest očí nebo další změny zraku, **sdělte to ihned svému lékaři** (viz rovněž bod 4).

Užívání přípravku Tafinlar v kombinaci s trametinibem může způsobovat problémy s očima, včetně slepoty. Užívání trametinibu se nedoporučuje, pokud u Vás kdykoli v minulosti došlo k ucpání žíly, která odvádí krev z oka (okluze retinální žíly). Neprodleně sdělte svému lékaři, pokud se u Vás v průběhu léčby vyskytnou následující příznaky: rozmazané vidění, ztráta vidění nebo jiné změny zraku, barevné body v zorném poli nebo vidění rozostřeného obrysu kolem předmětů. Pokud to bude nutné, lékař může rozhodnout o přerušení léčby nebo o jejím trvalém ukončení.

➔ **Přečtěte si informace týkající se horečky, změn na kůži a problémů s očima v bodě 4 této příbalové informace. Pokud se u Vás kterékoli z těchto známek a příznaků objeví, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.**

Problémy s játry

Přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem, může způsobit problémy s játry, které se mohou vyvinout do tak závažných stavů, jako je zánět jater a jaterní selhání, jež mohou vést k úmrtí. Lékař Vás bude pravidelně kontrolovat. Příznaky toho, že Vaše játra nepracují správně, mohou zahrnovat:

- ztrátu chuti k jídlu
- pocit na zvracení
- zvracení
- bolest žaludku (břicha)
- zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka)
- tmavou moč
- svědění kůže

Pokud se objeví některý z těchto příznaků, co nejdříve **informujte svého lékaře.**

Bolest svalů

Přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem může vést k rozpadu svalů (rhabdomyolýza).

Informujte svého lékaře co nejdříve, pokud máte některý z těchto příznaků:

- bolest svalů
- tmavou moč v důsledku poškození ledvin

Pokud je to nutné, může lékař rozhodnout o přerušení léčby nebo ji úplně ukončit.

Proděravění stěny žaludku nebo střeva (perforace)

Užívání kombinace přípravku Tafinlar a trametinibu může zvýšit riziko vzniku proděravění stěny žaludku nebo střeva. Pokud máte silnou bolest břicha, **informujte** co nejdříve **svého lékaře**.

Závažné kožní reakce

U pacientů užívajících přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem byly hlášeny závažné kožní reakce. Pokud zaznamenáte jakékoli změny na kůži, okamžitě kontaktujte svého lékaře (více informací o příznacích viz bod 4).

Zánětlivé onemocnění postihující převážně kůži, plíce, oči a mizní (lymfatické) uzliny

Zánětlivé onemocnění postihující převážně kůži, plíce, oči a mizní (lymfatické) uzliny (sarkoidóza). Mezi časté příznaky sarkoidózy mohou patřit kašel, dušnost, otok lymfatických uzlin, poruchy zraku, horečka, únava, bolest a otok kloubů a citlivé hrbolky na kůži. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků.

Poruchy imunitního systému

Přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem může ve vzácných případech způsobit onemocnění (hemofagocytující lymfohistiocytózu neboli HLH), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí, jež se nazývají histiocyty a lymfocyty. Příznaky zahrnují zvětšená játra a/nebo zvětšenou slezinu, kožní vyrážku, zvětšené mizní uzliny, problémy s dýcháním, snadnou tvorbu modřin, ledvinové abnormality a srdeční problémy. Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mizních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka.

Syndrom nádorového rozpadu

Pokud zaznamenáte následující příznaky, okamžitě informujte svého lékaře, protože se může jednat o život ohrožující stav: pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče, záchvaty, zakalení moči, snížení výdeje moči a únava. Ty mohou být způsobeny skupinou metabolických komplikací, které se mohou vyskytnout během léčby nádorového onemocnění a které jsou způsobeny produkty rozpadu odumírajících nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu nebo TLS) a mohou vést ke změnám funkce ledvin (viz také bod 4).

Děti a dospívající

Přípravek Tafinlar není doporučen pro děti a dospívající. Účinky přípravku Tafinlar na osoby mladší 18 let nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek Tafinlar

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou ovlivnit účinek přípravku Tafinlar, nebo mohou zvýšit pravděpodobnost, že se u Vás objeví nežádoucí účinky. Přípravek Tafinlar rovněž může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léky. Ty zahrnují:

- **léky ke kontrole početí (antikoncepce)** obsahující hormony, jako jsou tablety, injekce nebo náplasti;
- warfarin nebo acenokumarol, léky používané **k ředění krve**;
- digoxin, užívaný k léčbě **srdečních obtíží**;
- léky k léčbě **plísňových infekcí**, jako jsou ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol a posakonazol;
- některé blokátory kalciových kanálů, používané k léčbě **vysokého krevního tlaku**, jako jsou diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin nebo verapamil;
- léky k léčbě **nádorových onemocnění**, jako je kabazitaxel;
- některé léky ke **snížení hladiny tuků (lipidů)** v krvi, jako je gemfibrozil;
- některé léky používané k léčbě určitých **psychiatrických stavů**, jako je haloperidol;
- některá **antibiotika**, jako je klarithromycin, doxycyklin a telithromycin;
- některé léky k léčbě **tuberkulózy (TBC)**, jako je rifampicin;

- některé léky používané ke snížení hladiny **cholesterolu**, jako je atorvastatin a simvastatin;
 - některá **imunosupresiva**, jako je cyklosporin, takrolimus a sirolimus;
 - některé **protizánětlivé léky**, jako je dexamethason a methylprednisolon;
 - některé léky používané k léčbě infekce **HIV**, jako je ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sachinavir a atazanavir;
 - některé léky používané k **úlevě od bolesti**, jako je fentanyl a methadon;
 - léky k léčbě záchvatů křečí (**epilepsie**), jako je fenytoin, fenobarbital, primidon, kyselina valproová nebo karbamazepin;
 - léky k léčbě **deprese**, jako je nefazodon, a rostlinný přípravek obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).
- ➔ Pokud některé z těchto léků užíváte (nebo pokud si nejste jistý(á)), **sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře**. Lékař může rozhodnout o úpravě dávky.

Mějte u sebe vždy seznam léků, které užíváte, abyste ho mohl(a) ukázat lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Tafenlar se nedoporučuje v průběhu těhotenství.

- Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek užívat. Přípravek Tafenlar se nedoporučuje v průběhu těhotenství, protože může poškodit nenarozené dítě.
- Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem Tafenlar a po dobu alespoň 2 týdnů po ukončení léčby a po dobu alespoň 16 týdnů po poslední dávce trametinibu podávaného v kombinaci s přípravkem Tafenlar používat vhodný způsob antikoncepce.
- Hormonální antikoncepce (jako jsou tablety, injekce nebo náplasti) nemusí účinkovat správně, pokud zároveň užíváte přípravek Tafenlar nebo kombinovanou léčbu (přípravek Tafenlar spolu s trametinibem). Může být nutné, abyste používala další účinnou metodu kontroly početí, abyste v průběhu léčby tímto přípravkem neotěhotněla. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.
- Pokud v průběhu léčby tímto přípravkem otěhotníte, sdělte to neprodleně svému lékaři.

Přípravek Tafenlar se nedoporučuje v průběhu kojení.

Není známo, zda složky tohoto léku mohou procházet do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo kojení plánujete, musíte to sdělit svému lékaři. Vy a Váš lékař pak společně rozhodnete, zda budete užívat tento lék, nebo kojít.

Plodnost - muži i ženy

Studie na zvířatech prokázaly, že léčivá látka dabrafenib může trvale snížit plodnost u mužů. Muži, kteří užívají přípravek Tafenlar, navíc mohou mít snížený počet spermií a počet spermií se po ukončení léčby tímto přípravkem nemusí vrátit na původní normální hodnoty.

Před zahájením léčby přípravkem Tafenlar si promluvte se svým lékařem o způsobech zachování možnosti mít v budoucnu děti.

Užívání přípravku Tafenlar s trametinibem: trametinib může narušit plodnost u mužů i u žen.

Pokud máte další otázky týkající se účinků tohoto léku na počet spermií, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Tafinlar může mít nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vyvarujte se řízení dopravních prostředků a obsluhy strojů, pokud máte problémy se zrakem, nebo pokud se cítíte unavený(á) nebo slabý(á), nebo pokud máte pocit, že nemáte dostatek energie.

Popis těchto účinků naleznete v bodech 2 a 4.

Promluvte si se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud si čímkoli nejste jistý(á).

Schopnost řídit nebo obsluhovat stroje mohou ovlivnit Vaše onemocnění, příznaky i léčba.

3. Jak se přípravek Tafinlar užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku se užívá

Obvyklá dávka přípravku Tafinlar užívaného buď samostatně nebo v kombinaci s trametinibem jsou dvě 75mg tobolky dvakrát denně (což odpovídá denní dávce 300 mg). Doporučená dávka trametinibu, který se užívá v kombinaci s přípravkem Tafinlar, je 2 mg jedenkrát denně.

Lékař může rozhodnout, zda máte užívat nižší dávku, pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky.

Přípravek Tafinlar je rovněž dostupný jako 50mg tobolky, pokud je doporučeno snížení dávky.

Neužívejte více přípravku Tafinlar, než Vám doporučil lékař, protože to může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Jak se přípravek užívá

Tobolky spolkněte celé a zapijte vodou, jednu po druhé.

Tobolky nežvýkejte ani nedrťte, jinak by se snížil jejich účinek.

Užívejte přípravek Tafinlar dvakrát denně, nalačno. To znamená:

- po užití přípravku Tafinlar musíte počkat **alespoň 1 hodinu**, než se můžete najíst.
- naopak po jídle musíte počkat **alespoň 2 hodiny**, než můžete užít přípravek Tafinlar.

Přípravek Tafinlar užívejte ráno a večer, přibližně s 12hodinovým odstupem. Ranní a večerní dávku přípravku Tafinlar užívejte vždy ve stejnou denní dobu. Tím se zvýší pravděpodobnost, že si vzpomenete tobolku užít.

Neužívejte ranní a večerní dávku přípravku Tafinlar současně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Tafinlar, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) příliš mnoho tobolek přípravku Tafinlar, **poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.** Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Tafinlar a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Tafinlar

Pokud od vynechané dávky uplynulo méně než 6 hodin, dávku si vezměte, jakmile si vzpomenete.

Pokud od vynechané dávky uplynulo více než 6 hodin, dávku vynechejte a vezměte si až následující dávku v obvyklý čas. Poté pokračujte v užívání tobolek pravidelně dále jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Tafinlar

Užívejte přípravek Tafinlar tak dlouho, jak Vám doporučil Váš lékař. Nepřestávejte s léčbou, dokud Vám lékař, lékárník nebo zdravotní sestra neřeknou, že ji máte ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Jak byste měl(a) užívat přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem

- Užívejte přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem přesně dle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Neměňte dávku nebo nepřestávejte užívat přípravek Tafinlar nebo trametinib, dokud Vám to lékař, lékárník nebo zdravotní sestra neřekne.
- Užívejte přípravek **Tafinlar dvakrát denně** a **trametinib** užívejte **jedenkrát denně**. Užívat oba léky ve stejnou dobu může být vhodné k osvojení si návyku na každý den. Dávky přípravku Tafinlar mají být užívány v odstupu 12 hodin. Trametinib užívaný v kombinaci s přípravkem Tafinlar má být podáván společně s ranní dávkou přípravku Tafinlar **nebo** s večerní dávkou.
- Užívejte Tafinlar a trametinib nalačno nejméně hodinu před jídlem, nebo dvě hodiny po jídle. Zapíjejte plnou sklenicí vody.
- Jestliže zapomenete užít dávku přípravku Tafinlar nebo trametinibu, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete: Tuto zapomenutou dávku si neberte v případě, že:
 - Je to méně než 6 hodin do následující dávky přípravku Tafinlar, který se užívá dvakrát denně.
 - Jestliže je to méně než 12 hodin do následující dávky trametinibu, který se užívá jednou denně.
- Jestliže jste užil(a) více přípravku Tafinlar nebo trametinibu, okamžitě kontaktujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru. Vezměte si tobolek přípravku Tafinlar a tablety trametinibu s sebou, pokud to bude možné. Jestliže to bude možné, ukažte jim balení přípravku Tafinlar a trametinibu s jednotlivými příbalovými informacemi.
- Jestliže se u Vás objeví nežádoucí účinky, lékař rozhodne, zda sníží dávku přípravku Tafinlar nebo trametinibu. Užívejte dávku přípravku Tafinlar a trametinibu přesně dle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Možné závažné nežádoucí účinky

Problémy s krvácením

Přípravek Tafinlar užívaný v kombinaci s trametinibem může způsobit závažné problémy s krvácením, zejména v mozku. Neprodleně kontaktujte svého lékaře nebo zdravotní sestru a zajistěte si lékařskou pomoc, pokud máte jakékoli neobvyklé příznaky krvácení:

- bolest hlavy, závratě nebo slabost,
- vykašlávání krve nebo krevních sraženin,
- zvracení krve nebo hmoty, která vypadá jako kávová sedlina,
- červenou nebo černou stolici, která má dehtovitý vzhled.

Horečka

Užívání přípravku Tafinlar může způsobit horečku u více než 1 osoby z 10. **Pokud se u Vás při užívání tohoto léku objeví horečka (tělesná teplota 38 °C nebo vyšší) nebo pokud pociťujete nástup horečky, sdělte to neprodleně svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.** Provedou Vám testy, aby zjistili, zda horečka není způsobena jinou příčinou, a případný problém budou léčit.

V některých případech se může u osob s horečkou vyvinout nízký krevní tlak a závrať. Pokud je horečka závažná, lékař Vám může doporučit, abyste přestal(a) přípravek Tafinlar, nebo Tafinlar a

trametinib užívat v době, kdy bude léčit horečku jiným lékem. Jakmile je horečka pod kontrolou, lékař Vám může doporučit, abyste znovu zahájil(a) léčbu přípravkem Tafinlar.

Srdeční choroby

Přípravek Tafinlar užívaný v kombinaci s trametinibem může ovlivnit schopnost srdce pumpovat krev. To může s větší pravděpodobností nastat u lidí, kteří již mají nějaké srdeční problémy. Během léčby přípravkem Tafinlar v kombinaci s trametinibem budete podstupovat vyšetření, aby byly odhaleny jakékoli případné srdeční problémy. Znamky a příznaky srdečních problémů zahrnují:

- pocit bušení srdce, rychlou nebo nepravidelnou činnost srdce,
- závratě,
- únavu,
- pocit točení hlavy,
- dušnost,
- otoky nohou.

Neprodleně **informujte svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytnou tyto příznaky, ať už poprvé nebo se zhoršují.

Změny na kůži

U pacientů užívajících přípravek Tafinlar v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí (četnost výskytu není známa). Pokud zaznamenáte cokoli z níže zmíněného:

- načervenalá místa podobná terčům nebo kulaté skvrny uprostřed s puchýřem. Olupování kůže. Vředy v ústech, v hrdle, v nose, na genitálu či v očích. Těmto závažným kožním vyrážkám často předchází horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom).
- rozsáhlá vyrážka, horečka a zvětšené mízní uzliny (DRESS - léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky nebo příznaky lékem způsobené přecitlivělosti).

➔ **přestaňte přípravek užívat a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.**

U pacientů, kteří užívají přípravek Tafinlar, se může často (může postihnout až 1 z 10 osob) objevit jiný typ kožního nádoru nazývaný *kožní spinocelulární karcinom (cuSCC)*. U jiných osob se může objevit typ kožního nádoru nazývaný *bazocelulární karcinom (BCC)*. Tyto změny obvykle zůstanou omezené na jedno místo na kůži, lze je odstranit chirurgicky a léčba přípravkem Tafinlar může pokračovat bez přerušení.

Některé osoby užívající přípravek Tafinlar mohou rovněž zaznamenat nově vzniklý melanom. Tyto melanomy lze obvykle odstranit chirurgicky a léčba přípravkem Tafinlar může pokračovat bez přerušení.

Lékař Vám před zahájením léčby přípravkem Tafinlar zkontroluje kůži a poté ji bude opakovaně kontrolovat každý měsíc v průběhu léčby a po dobu 6 měsíců po ukončení léčby. To je proto, že bude hledat případné nové kožní nádory.

Lékař Vám bude rovněž kontrolovat hlavu, krk, ústa, lymfatické (mízní) uzliny a bude Vám pravidelně provádět CT vyšetření (vyšetření pomocí počítačové tomografie) hrudníku a břicha. Může Vám rovněž provádět krevní testy. Tato vyšetření slouží k zjištění, zda se ve Vašem těle nevytváří případný jiný nádor, včetně spinocelulárního karcinomu. Rovněž je doporučeno provést na začátku a na konci Vaší léčby vyšetření pánve (u žen) a vyšetření konečníku.

V průběhu léčby přípravkem Tafinlar si pravidelně kontrolujte kůži

Pokud zaznamenáte cokoli z níže zmíněného:

- nově vzniklé bradavice;
- kožní vřed nebo zarudlá bulka, která krvácí a nehojí se;
- změny velikosti nebo barvy kožních znamének.

➔ Pokud se u Vás nově objeví některý z těchto příznaků, nebo pokud se tyto příznaky zhorší, **sdělte to co nejdříve svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.**

V průběhu užívání přípravku Tafenlar v kombinaci s trametinibem se můžou objevit **kožní reakce (vyrážka)**. **Informujte svého lékaře**, pokud se u Vás vyskytne vyrážka v průběhu užívání přípravku Tafenlar v kombinaci s trametinibem.

Problémy s očima (viděním)

U pacientů užívajících přípravek Tafenlar samostatně se může méně často (může postihnout až 1 ze 100 osob) objevit oční problém zvaný uveitida (zánět živnatky), který může poškodit zrak, pokud se neléčí. U pacientů užívajících přípravek Tafenlar v kombinaci s trametinibem se může tento nežádoucí účinek objevit často (může postihnout až 1 z 10 osob).

Uveitida se může rozvíjet rychle a příznaky zahrnují:

- zarudnutí a podráždění očí;
 - rozmazané vidění;
 - bolest oka;
 - zvýšení citlivosti na světlo;
 - plovoucí skvrny před očima.
- ➔ **Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, kontaktujte neprodleně svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.**

Přípravek Tafenlar užívaný v kombinaci s trametinibem může způsobit problémy s očima. Užívání trametinibu se nedoporučuje, pokud u Vás kdykoli v minulosti došlo k ucpání žíly, která odvádí krev z oka (okluze retinální žíly). Před zahájením léčby přípravkem Tafenlar v kombinaci s trametinibem a v jejím průběhu Vám může lékař doporučit oční vyšetření. Lékař Vám může nařídit, abyste přestal(a) užívat trametinib nebo Vás poslat ke specializovanému lékaři, pokud se u Vás vyskytnou známky a příznaky týkající se vidění, které zahrnují:

- ztrátu vidění,
 - zarudnutí a podráždění očí,
 - barevné body v zorném poli,
 - vidění rozostřeného obrysu kolem předmětů,
 - rozmazané vidění.
- ➔ **Pokud se u Vás tyto příznaky objeví, kontaktujte neprodleně svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.**

Je velmi důležité, abyste svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře ihned řekl(a), pokud se u Vás tyto příznaky objeví, zejména pokud pociťujete bolest a zarudnutí očí, které rychle neustupuje. Mohou Vám domluvit vyšetření u očního lékaře, který provede kompletní vyšetření.

Poruchy imunitního systému

Pokud se u Vás současně objeví více příznaků, jako je horečka, zduření mízních uzlin, podlitiny nebo kožní vyrážka, neprodleně informujte svého lékaře. Může se jednat o známky onemocnění (hemofagocytární lymfohistiocytóza), při němž imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících s infekcí zvaných histiocyty a lymfocyty, které mohou vyvolávat různé příznaky, viz bod 2 (četnost výskytu je vzácná).

Syndrom nádorového rozpadu

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte následující příznaky: pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče, záchvaty, zakalení moči, snížení výdeje moči a únavu. Mohou to být známky stavu způsobeného rychlým rozpadem nádorových buněk, který může být u některých lidí smrtelný (syndrom nádorového rozpadu nebo TLS), viz bod 2 (četnost výskytu není známa).

Možné nežádoucí účinky u pacientů užívajících přípravek Tafinlar samostatně

Nežádoucí účinky, které se mohou objevit, když budete užívat přípravek Tafinlar samostatně, jsou:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- papilom (typ nádoru kůže, který není většinou škodlivý);
- snížení chuti k jídlu;
- bolest hlavy;
- kašel;
- pocit na zvracení, zvracení;
- průjem;
- ztlustění zevní vrstvy kůže;
- neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řídnutí;
- vyrážka,
- zarudnutí nebo otok dlaní, prstů a chodidel (viz „Změny na kůži“ výše v bodě 4);
- bolest kloubů, svalů nebo bolest rukou nebo nohou;
- horečka (viz „Horečka“ výše v bodě 4);
- nedostatek energie;
- zimnice;
- pocit slabosti.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- kožní změny, zahrnující spinocelulární karcinom (typ rakoviny kůže), výrůstky na kůži podobné bradavicím, kožní přívěsky, nekontrolovatelné kožní výrůstky nebo léze (bazocelulární karcinom), suchou kůži, svědění nebo zarudnutí kůže, oblasti ztlustělé, šupinaté nebo strupovité kůže (aktinická keratóza), kožní léze, zčervenání kůže, zvýšená citlivost kůže na slunce;
- zácpa;
- příznaky podobné chřipce;
- problémy s nervy, které mohou způsobovat bolest, ztrátu citlivosti nebo brnění rukou a nohou a/nebo svalovou slabost (periferní neuropatie).

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech

- nízké hladiny fosfátu v krvi (hypofosfatemie);
- zvýšená hladina krevního cukru (hyperglykemie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- nově vzniklý melanom;
- alergická reakce (hypersenzitivita);
- zánět oka (uveitida, viz „Oční problémy“ výše v bodě 4);
- zánět slinivky břišní (způsobující silnou bolest břicha);
- zánět podkožní tukové tkáně (panikulitida);
- problémy s ledvinami, selhání ledvin;
- zánět ledvin;
- vyvýšené, bolestivé, červené až červenofialové kožní skvrny nebo boláky, které se objevují zejména na horních a dolních končetinách, obličeji a krku a jsou doprovázené horečkou (známky akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Možné nežádoucí účinky při užívání přípravku Tafinlar dohromady s trametinibem

Budete-li užívat Tafinlar dohromady s trametinibem, může u Vás dojít k některému z nežádoucích účinků uvedených v seznamu výše, i když četnost může být změněna (zvýšena nebo snížena).

Může u Vás dojít také k **dalším nežádoucím účinkům v důsledku současného užívání trametinibu** s přípravkem Tafinlar, které jsou zmíněny v níže uvedeném seznamu.

Jestliže se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **sdělte to co nejdříve svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře**, a to jak při prvních, tak i opakovaných projevech.

Pro získání detailní informace o nežádoucích účincích trametinibu si, prosím, přečtěte také příbalovou informaci tohoto přípravku.

Nežádoucí účinky, které se u vás mohou objevit při užívání přípravku Tafilinlar v kombinaci s trametinibem, jsou následující:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- nosní a krční zánět;
- snížená chuť k jídlu;
- bolest hlavy;
- závratě;
- vysoký krevní tlak (hypertenze);
- krvácení na různých místech těla, které může být lehké nebo závažné (hemoragie);
- kašel;
- bolest břicha;
- zácpa;
- průjem;
- pocit na zvracení, zvracení;
- vyrážka, suchá kůže, svědění, zčervenání kůže;
- bolest kloubů, bolest svalů nebo bolest v rukou či nohou;
- svalové křeče;
- nedostatek energie, pocit slabosti;
- zimnice;
- otok rukou nebo nohou (periferní edém);
- horečka;
- onemocnění podobné chřipce.

Velmi časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech

- abnormální výsledky krevních testů vztahující se k játrům.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- infekce močových cest;
- kožní účinky včetně infekce kůže (celulitida), zánětu vlasových míšků (váčků) v kůži, poruchy nehtů, jako jsou změny nehtového lůžka, bolest nehtů, infekce a otok okolní kůže, kožní vyrážka s puchýři naplněnými hnisem, spinocelulární karcinom (typ rakoviny kůže), papilom (typ nádoru kůže, který není většinou škodlivý), výrůstky na kůži podobné bradavicím, zvýšená citlivost kůže na slunce (viz také „Změny na kůži“ v předešlém textu bodu 4);
- dehydratace (nízká hladina vody nebo tekutiny);
- rozmazané vidění, problémy se zrakem, zánět oka (uveitida);
- méně účinné pumpování krve srdcem;
- nízký krevní tlak (hypotenze);
- ohraničený otok tkáně;
- dušnost;
- sucho v ústech;
- bolest v ústech nebo vředy v ústech, zánět sliznice;
- projevy podobné akné;
- zesílení vnější vrstvy kůže (hyperkeratóza), oblasti ztlustělé, šupinaté nebo strupovité kůže (aktinická keratóza), rozpraskání kůže;
- zvýšené pocení, noční pocení;
- neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich řidnutí;
- červené, bolestivé ruce a nohy;
- zánět podkožní tukové tkáně (panikulitida);

- zánět sliznic;
- otok obličeje;
- problémy s nervy, které mohou způsobovat bolest, ztrátu citlivosti nebo brnění rukou a nohou a/nebo svalovou slabost (periferní neuropatie);
- nepravidelný srdeční tep (atrioventrikulární blokáda).

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech

- nízká hladina bílých krvinek;
- snížení počtu červených krvinek (anemie), krevních destiček (buňky, které pomáhají srážení krve) a určitého typu bílých krvinek (leukopenie);
- nízká hladina sodíku (hyponatremie) a fosfátu (hypofosfatemie) v krvi;
- zvýšení hladiny cukru v krvi;
- zvýšení kreatinfosfokinázy, enzymu, který se vyskytuje převážně v srdci, mozku a kosterním svalstvu;
- zvýšení některých látek (enzymů) produkovaných játry.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- vznik nových kožních nádorů (melanomy);
- hrbolky na kůži;
- alergické reakce (hypersenzitivita);
- oční změny včetně otoku v oku způsobeného změnami na sítnici (chorioretinopatie), oddělení světlocitlivé membrány v zadní části oka (sítnice) z jeho podpůrné vrstvy (odchlípení sítnice) a otok kolem očí;
- nižší tepová frekvence než je normální rozmezí a/nebo pokles tepové frekvence;
- zánět plic (pneumonitida);
- zánět slinivky břišní;
- zánět střev (kolitida);
- selhání ledvin;
- zánět ledvin;
- zánětlivé onemocnění postihující převážně kůži, plíce, oči a mizní (lymfatické) uzliny (sarkoidóza);
- vyvýšené, bolestivé, červené až červenofialové kožní skvrny nebo boláky, které se objevují zejména na horních a dolních končetinách, obličeji a krku a jsou doprovázené horečkou (známky akutní febrilní neutrofilní dermatózy).

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- proděravění (perforace) stěny žaludku nebo střeva.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- zánět srdečního svalu (myokarditida), který se může projevit jako dušnost, horečka, bušení srdce a bolest na hrudi;
- zanícená, šupinatá kůže (exfoliativní dermatitida).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Tafenlar uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Tafenlar obsahuje

- Léčivou látkou je dabrafenib. Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 50 mg nebo 75 mg dabrafenibu.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171) a hypromelóza. Dále jsou tobolky potišťeny černým inkoustem, který obsahuje černý oxid železitý (E 172), šelak a propylenglykol.

Jak přípravek Tafenlar vypadá a co obsahuje toto balení

Tafenlar 50 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné tmavě červené s potiskem „GS TEW“ a „50 mg“. Tafenlar 75 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné tmavě růžové s potiskem „GS LHF“ a „75 mg“.

Lahvičky jsou neprůhledné bílé z plastu s plastovým šroubovacím uzávěrem.

Lahvičky rovněž obsahují jako vysoušedlo silikagel v malém obalu tvaru válce. Toto vysoušedlo musíte ponechat uvnitř lahvičky a nesmíte ho sníst.

Přípravky Tafenlar 50 mg a Tafenlar 75 mg tvrdé tobolky jsou dostupné v baleních obsahujících 28 nebo 120 tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Glaxo Wellcome, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Španělsko

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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 Inc.
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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.