

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu.

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda (kapsułka).

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste, ciemnoczerwone kapsułki o długości około 18 mm, z nadrukowanym napisem „GS TEW” i „50 mg”.

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste, ciemnoróżowe kapsułki o długości około 19 mm, z nadrukowanym napisem „GS LHF” i „75 mg”.

## **4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Czerniak

Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Adjuwantowe leczenie czerniaka

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania, po całkowitej resekcji.

Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie dabrafenibem powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz posiadający doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić przy użyciu zwalidowanego testu obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego. Nie należy zatem stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### Dawkowanie

Zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem wynosi 2 mg raz na dobę.

### Czas trwania leczenia

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz Tabela 2). W adjuwantowym leczeniu czerniaka pacjentów należy leczyć przez okres 12 miesięcy, o ile nie wystąpi nawrót choroby lub niemożliwa do zaakceptowania toksyczność.

### Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki dabrafenibu nie należy już jej przyjmować, jeżeli do czasu planowego przyjęcia następnej dawki pozostało mniej niż 6 godzin.

W przypadku pominięcia dawki trametynibu, gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, dawkę trametynibu należy przyjąć tylko w sytuacji, gdy do kolejnej wyznaczonej dawki pozostaje więcej niż 12 godzin.

### Modyfikacja dawki

Kapsułki dabrafenibu są dostępne w dwóch mocach (dawkach), 50 mg i 75 mg, co umożliwia skuteczne dostosowanie dawki dobowej.

Postępowanie w razie działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia (patrz Tabele 1 i 2).

Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka kolczystokomórkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka (patrz punkt 4.4).

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące redukcji dawki oraz modyfikacji dawkowania przedstawiono odpowiednio w Tabelach 1 i w 2.

Tabela 1 Zalecane zmniejszanie dawek

| <b>Dawka</b>  | <b>Dawka dabrafenibu</b><br>Stosowanego w monoterapii<br>lub w skojarzeniu z trametynibem | <b>Dawka trametynibu*</b><br>Tylko, gdy lek jest stosowany<br>w skojarzeniu z dabrafenibem |
|---|---|--|
| Dawka początkowa  | 150 mg dwa razy na dobę   | 2 mg raz na dobę   |
| 1-sze zmniejszenie dawki  | 100 mg dwa razy na dobę   | 1,5 mg raz na dobę   |
| 2-gie zmniejszenie dawki  | 75 mg dwa razy na dobę  | 1 mg raz na dobę   |
| 3-cie zmniejszenie dawki  | 50 mg dwa razy na dobę  | 1 mg raz na dobę   |
| Nie zaleca się stosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę, niezależnie od tego, czy lek jest stosowany w monoterapii, czy w skojarzeniu z trametynibem. Nie zaleca się stosowania dawki trametynibu mniejszej niż 1 mg raz na dobę, gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem. |   |  |

\*Wskazówki dotyczące dawkowania w monoterapii trametynibem, patrz ChPL trametynibu, Dawkowanie i sposób podawania

Tabela 2 Schemat modyfikacji dawkowania w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych (z wyłączeniem gorączki)

| <b>Stopień (CTC-AE)*</b>                | <b>Zalecane modyfikacje dawkowania dabrafenibu</b><br>Stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem   |
|---|--|
| Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)    | Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.  |
| Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3 | Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.                                    |
| Stopień 4                               | Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1., a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. |

\* Nasilenie klinicznych zdarzeń niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* CTC-AE) w wersji 4.0

Gdy objawy niepożądane u danego pacjenta poddają się skutecznie leczeniu, wówczas można rozważyć ponowne zwiększenie dawki z zastosowaniem takich samych stopni modyfikacji dawkowania. Dawka dabrafenibu nie powinna być większa niż 150 mg dwa razy na dobę.

#### Gorączka

Jeśli temperatura ciała pacjenta wynosi  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , leczenie należy przerwać (leczenie dabrafenibem, gdy lek jest stosowany w monoterapii oraz leczenie dabrafenibem i trametynibem, gdy są one stosowane w skojarzeniu). W przypadku nawrotu leczenia można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Należy ocenić stan pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia i w razie konieczności leczyć zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką (patrz punkt 4.4). Dabrafenib lub dabrafenib i trametynib stosowane w skojarzeniu należy wznowić, jeśli u pacjenta nie występują objawy od co najmniej 24 godzin (1) podając taką samą dawkę lub (2) redukując dawkę o jeden poziom, jeśli gorączka nawraca i (lub) towarzyszą jej inne ciężkie objawy, w tym odwodnienie, hipotonia lub niewydolność nerek.

Jeśli podczas leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem wystąpią objawy toksyczności związane z leczeniem, wówczas należy jednocześnie zmniejszyć dawki obu leków, okresowo przerwać leczenie lub odstawić leki na stałe. Wyjątki, w których konieczne są modyfikacje dawkowania tylko jednego z dwóch leków opisano szczegółowo poniżej dla zapalenia błony naczyniowej oka, nowotworów złośliwych z mutacją RAS poza lokalizacją na skórze (związanych głównie z dabrafenibem), zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO), oddzielenia się nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ILD)/zapalenia płuc (związanych głównie z trametynibem).

*Wyjątki dotyczące modyfikacji dawkowania (gdy zmniejszenie dawki dotyczy tylko jednego z dwóch leków) w związku z wybranymi działaniami niepożądanymi*

*Zapalenie błony naczyniowej oka*

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, o ile zapalenie to jest skutecznie kontrolowane za pomocą leków stosowanych miejscowo. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie odpowiada na leki stosowane miejscowo podawane do oka, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu aż do ustąpienia zapalenia oka, a następnie należy wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem (patrz punkt 4.4).

*Nowotwory złośliwe z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą*

U pacjentów z nowotworami złośliwymi z mutacją RAS o lokalizacji poza skórą, przed podjęciem decyzji o kontynuacji leczenia należy rozważyć korzyści i ryzyko. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu podawanego w skojarzeniu z dabrafenibem.

*Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)/Zaburzenia czynności lewej komory*

W przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oraz bezwzględnego zmniejszenia LVEF o > 10% w stosunku do wartości przed leczeniem oraz wartości frakcji wyrzutowej poniżej dolnej granicy normy przyjętej w ośrodku należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem.

*Niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) i odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED)*

W przypadku zgłoszenia przez pacjentów nowych zaburzeń widzenia, takich jak pogorszenie widzenia centralnego, widzenie niewyraźne lub utratę widzenia na dowolnym etapie leczenia skojarzonego dabrafenibu z trametynibem, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem w potwierdzonych przypadkach RVO lub RPED.

*Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc*

W przypadku pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem z podejrzeniem ILD lub zapalenia płuc, w tym pacjentów z nowymi lub postępującymi objawami i wynikami badań obejmującymi kaszel, duszności, niedotlenienie, wysięk opłucnowy lub nacieki, będącymi w trakcie badań diagnostycznych, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki trametynibu w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.2). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z ILD lub zapaleniem płuc.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych klinicznych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, w związku z czym nie można określić ewentualnej konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2). Metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, w związku z czym ekspozycja u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być zwiększona. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dabrafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, gdy lek jest podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem.

### *Szczególne populacje pacjentów*

#### *Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska*

Zgromadzono ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności dabrafenibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma konieczności dostosowywania dawki dabrafenibu u pacjentów rasy żółtej.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów w wieku > 65 lat.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dabrafenibu u dzieci i młodzieży (osób w wieku < 18 lat). Dane kliniczne nie są dostępne. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania niepożądane dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt (patrz punkt 5.3).

### Sposób podawania

Tafinlar przeznaczony jest do stosowania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Kapsułek nie należy rozgryzać, otwierać ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu.

Zaleca się przyjmowanie dawek dabrafenibu mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, zachowując odstęp około 12 godzin między dawkami. Gdy dabrafenib i trametynib są przyjmowane w leczeniu skojarzonym, dawkę trametynibu przyjmowaną raz na dobę należy zażywać codziennie o tej samej porze, jednocześnie z poranną albo wieczorną dawką dabrafenibu.

Dabrafenib należy przyjmować co najmniej godzinę przed, lub minimum 2 godziny po posiłku. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po przyjęciu dabrafenibu, nie powinien on przyjmować dawki ponownie, tylko przyjąć kolejną zaplanowaną dawkę.

Należy zapoznać się z informacjami o sposobie podawania trametynibu prezentowanymi w ChPL trametynibu, gdy lek ten jest stosowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Gdy dabrafenib jest podawany w skojarzeniu z trametynibem, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z ChPL trametynibu. Dodatkowe informacje dotyczące ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z leczeniem trametynibem, patrz ChPL trametynibu.

## Badanie w kierunku mutacji BRAF V600

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu u pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego, nie należy stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego lub z NDRP z genem BRAF typu dzikiego (patrz punkty 4.2 i 5.1).

## Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z czerniakiem, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane pochodzące od pacjentów przyjmujących dabrafenib z trametynibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF. Dane te wykazują, że skuteczność połączenia tych leków u takich pacjentów będzie mniejsza (patrz punkt 5.1). Dlatego należy rozważyć inne opcje leczenia przed podjęciem terapii skojarzonej w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem BRAF. Nie ustalono kolejności stosowania leków po progresji mającej miejsce podczas leczenia inhibitorem BRAF.

## Nowe nowotwory złośliwe

Gdy dabrafenib jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem mogą wystąpić nowe nowotwory złośliwe, skórne lub poza lokalizacją na skórze.

### Nowotwory złośliwe skóry

#### *Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)*

U pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem (patrz punkt 4.8) opisywano przypadki cuSCC (w tym rogowiaka kolczystokomórkowego). W badaniach klinicznych III fazy MEK115306 i MEK116513 u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami cuSCC występował odpowiednio u 10% (22/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii oraz u 18% (63/349) pacjentów otrzymujących wemurafenib w monoterapii. W łącznej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej pacjentów z czerniakiem i zaawansowanym NDRP cuSCC występował u 2% (19/1076) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC w badaniu MEK115306 wynosiła 223 dni (w zakresie od 56 do 510 dni) w grupie przyjmującej leczenie skojarzone oraz 60 dni (w zakresie od 9 do 653 dni) w grupie przyjmującej dabrafenib w monoterapii. W III fazie badania BR115532 (COMBI-AD) w adjuwantowym leczeniu czerniaka, rak kolczystokomórkowy skóry rozwinął się u 1% (6/435) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, w porównaniu do 1% (5/432) u pacjentów przyjmujących placebo. Mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC wyniosła 18 tygodni w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 33 tygodnie w grupie placebo.

Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia cuSCC. Monitorowanie należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

Przypadki cuSCC należy leczyć przez dermatologiczne wycięcie, a leczenie dabrafenibem, lub leczenie skojarzone dabrafenibu i trametynibu, należy kontynuować bez modyfikacji dawek. Pacjentom należy zalecić, aby niezwłocznie informowali swojego lekarza o wystąpieniu nowych zmian skórnych.

### *Nowe pierwotne ognisko czerniaka*

U pacjentów przyjmujących dabrafenib obserwowano w badaniach klinicznych przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W badaniach klinicznych z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami przypadki te występowały w okresie pierwszych 5 miesięcy leczenia dabrafenibem w monoterapii. Przypadki nowego czerniaka pierwotnego można leczyć przez wycięcie zmiany i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia zmian skórnych, analogicznie jak opisano w punkcie dotyczącym raka kolczystokomórkowego skóry.

### Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra

W badaniach *in vitro* wykazano paradoksalną aktywację szlaku sygnałowego kinaz białkowych aktywowanych mitogenami kinaz MAP, przekazujących sygnały do komórek BRAF typu dzikiego z mutacjami RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF. Może to prowadzić do zwiększenia ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra po ekspozycji na dabrafenib u pacjentów z mutacjami RAS (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych obserwowano występowanie nowotworów złośliwych związanych z RAS, zarówno po zastosowaniu innych inhibitorów BRAF (przewlekła białaczka mielomonocytowa i rak płaskonabłonkowy w regionie głowy lub szyi w lokalizacji innej niż skóra), jak i po zastosowaniu dabrafenibu w monoterapii (gruczolakorak trzustki, gruczolakorak przewodów żółciowych) i dabrafenibu w skojarzeniu z inhibitorem MEK, trametynibem (rak jelita grubego, rak trzustki).

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, z przynajmniej wzrokową oceną błony śluzowej jamy ustnej i badaniem palpacyjnym węzłów chłonnych, a także wykonać tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Obserwacja pacjentów w trakcie leczenia powinna być zgodna ze wskazaniami klinicznymi i może obejmować badanie głowy i szyi co trzy miesiące oraz tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej co 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, lub gdy jest to klinicznie wskazane, zaleca się przeprowadzenie badania odbytu i narządów miednicy. W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi i badanie parametrów biochemicznych krwi.

Należy rozważyć ryzyko i korzyści terapeutyczne przed zastosowaniem dabrafenibu u pacjentów z nowotworem złośliwym związanym z mutacją RAS w wywiadzie lub współistniejącym. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem.

Obserwację w kierunku wtórnych lub nawrotowych nowotworów złośliwych w lokalizacji innej niż skóra należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. W razie stwierdzonej nieprawidłowości należy postępować zgodnie z praktyką kliniczną.

### Krwotok

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem występowały krwotoki, w tym krwotoki rozległe i krwotoki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia widzenia

W badaniach klinicznych opisywano objawy okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie ciała rzęskowego tęczówki i zapalenie tęczówki u pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku zapalenia błony naczyniowej oka o ile stan zapalny w obrębie gałki ocznej udaje się skutecznie opanować za pomocą leków o działaniu miejscowym. Jeśli zapalenie błony naczyniowej oka nie reaguje na miejscowe leczenie okulistyczne, należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia zapalenia w obrębie gałki ocznej, a następnie wznowić leczenie dabrafenibem w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania trametynibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z dabrafenibem po rozpoznaniu zapalenia błony naczyniowej oka.



Odwartwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (RPED) i niedrożność naczyń żylnych siatkówki (RVO) mogą wystąpić podczas stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Należy zapoznać się z ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem po rozpoznaniu RVO lub RPED.

### Gorączka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem podawanym w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie gorączki (patrz punkt 4.8). U 1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych dabrafenibu w monoterapii obserwowano ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała, rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.8). Tego typu ciężkie niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia dabrafenibem w monoterapii. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe.

Częstość występowania oraz nasilenie gorączki zwiększają się w przypadku leczenia skojarzonego. W badaniu klinicznym MEK115306 u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami gorączkę opisywano u 57% (119/209) pacjentów (z czego u 7% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia), w porównaniu z 33% (69/211) pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii (z czego u 2% pacjentów gorączka o 3. stopniu nasilenia). W badaniu klinicznym II fazy, BRF113928 z udziałem pacjentów z zaawansowanym NDRP częstość występowania i nasilenie gorączki były nieznacznie zwiększone, gdy dabrafenib stosowano w skojarzeniu z trametynibem (48%, z czego u 3% gorączka o 3. stopniu nasilenia) w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (39%, z czego u 2% gorączka o 3. stopniu nasilenia). W III fazie badania BRF115532 w adjuwantowym leczeniu czerniaka częstość występowania i nasilenie gorączki były większe u grupy otrzymującej leczenie skojarzone dabrafenibu z trametynibem (67%; z czego u 6% gorączka o 3/4. stopniu nasilenia) w porównaniu z grupą placebo (15%; z czego u <1% gorączka o 3. stopniu nasilenia).

W przypadku pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, u których wystąpiła gorączka, około połowa pierwszych przypadków gorączki wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody.

Należy przerwać leczenie (dabrafenibem, gdy lek jest stosowany w monoterapii oraz trametynibem i dabrafenibem, gdy są one stosowane w skojarzeniu), jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (patrz punkt 5.1). W przypadku nawrotu leczenie można również przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów gorączki. Należy rozpocząć podawanie leków przeciwgorączkowych, takich jak ibuprofen lub acetaminofen/paracetamol. Należy rozważyć zastosowanie doustnych kortykosteroidów w sytuacji, gdy działanie leków przeciwgorączkowych jest niewystarczające. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Po ustąpieniu gorączki leczenie można wznowić. W przypadku, gdy gorączka jest związana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi, należy ponownie rozpocząć leczenie od zmniejszonej dawki po ustąpieniu gorączki oraz jeśli jest to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2).

### Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF) / Zaburzenia czynności lewej komory

Opisywano przypadki, w których dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem powodował zmniejszenie LVEF (patrz punkt 4.8). Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4). Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem.

### Niewydolność nerek

Niewydolność nerek stwierdzono u < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii oraz u ≤ 1% pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem. Obserwowane przypadki były zazwyczaj związane z gorączką oraz odwodnieniem i ustępowały po przerwaniu leczenia i wdrożeniu postępowania objawowego. Obserwowano ziarniniakowe zapalenie nerek (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia u pacjentów należy rutynowo kontrolować stężenie kreatyniny w osoczu. W razie zwiększenia stężenia kreatyniny i jeśli jest to klinicznie uzasadnione, może zaistnieć potrzeba przerwania stosowania dabrafenibu. Nie badano stosowania dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określaną jako stężenie kreatyniny > 1,5 x GGN), dlatego należy zachować ostrożność w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

### Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem (patrz punkt 4.8) obserwowano zdarzenia niepożądane ze strony wątroby. U pacjentów otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zaleca się kontrolę czynności wątroby co 4 tygodnie przez 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia trametynibem. Po tym okresie można kontynuować monitorowanie czynności wątroby zależnie od wskazań klinicznych. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

### Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

### Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / zapalenie płuc

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4). Jeśli dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem, wówczas leczenie dabrafenibem można kontynuować w tej samej dawce.

### Wysypka

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem obserwowano wysypkę u około 24% pacjentów (patrz punkt 4.8). W większości przypadków była ona stopnia 1. lub 2. i nie wymagała przerwania leczenia ani zmniejszenia dawki. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

### Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

### Zapalenie trzustki

U < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem, w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, w badaniach klinicznych z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami oraz u 4% pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem w badaniu klinicznym z NDRP obserwowano zapalenie trzustki. Jedno z tych zdarzeń wystąpiło w pierwszym dniu podawania dabrafenibu u pacjenta z czerniakiem z przerzutami i pojawiło się powtórnie po wznowieniu podawania dabrafenibu w zmniejszonej dawce. W badaniu w leczeniu adjuwantowym, zapalenie trzustki stwierdzono u <1% (1/435) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, nie stwierdzono przypadków zapalenia trzustki u pacjentów przyjmujących placebo. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania leku, pacjentów należy ściśle monitorować.

### Zakrzepica żył głębokich (DVT)/Zatorowość płucna (PE)

Gdy dabrafenib jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem może wystąpić zatorowość płucna lub zakrzepica żył głębokich. Jeśli u pacjentów wystąpią objawy zatorowości płucnej lub zakrzepicy żył głębokich takie jak duszność, ból w klatce piersiowej lub obrzęk kończyn górnych lub kończyn dolnych, powinni oni natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną. Należy na stałe przerwać leczenie trametynibem i dabrafenibem z powodu zagrażającej życiu zatorowości płucnej.

### Ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry

Podczas leczenia skojarzonego dabrafenibem/trametynibem zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), w tym zespołu Stevensa-Johnsona oraz reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub powodować zgon. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych zaburzeń oraz ściśle monitorować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy sugerujące SCAR, dabrafenib i trametynib należy odstawić.

### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano zapalenie okrężnicy i perforację przewodu pokarmowego, w tym przypadki śmiertelne (patrz punkt 4.8). Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu (patrz punkt 4.4).

### Sarkoidoza

U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem notowano przypadki sarkoidozy, obejmującej najczęściej skórę, płuca, oczy i węzły chłonne. W większości przypadków nie przerywano leczenia dabrafenibem i trametynibem. Jeśli rozpoznano sarkoidozę, należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Ważne jest, aby nie pomylić sarkoidozy z progresją choroby.

### Limfohistiocytoza hemofagocytarna

Doświadczenia z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu wskazują, że u pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem obserwowano limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH, ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis). Należy zachować ostrożność podczas podawania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie dabrafenibu i trametynibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

### Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

Dabrafenib jest substratem CYP2C8 i CYP3A4. W miarę możliwości należy unikać stosowania silnych induktorów tych enzymów, ponieważ środki takie mogą zmniejszać skuteczność dabrafenibu (patrz punkt 4.5).

### Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Dabrafenib jest induktorem enzymów metabolizujących, co może prowadzić do utraty skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych (przykłady przedstawiono w punkcie 4.5). Dlatego przy rozpoczynaniu leczenia dabrafenibem zasadnicze znaczenie ma przegląd stosowanych przez pacjenta leków. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabrafenibu z produktami leczniczymi, które są wrażliwymi substratami określonych enzymów metabolizujących lub transporterów (patrz punkt 4.5), jeżeli nie jest możliwe monitorowanie skuteczności i modyfikowanie dawek.

Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z warfaryną powoduje zmniejszenie ekspozycji na warfarynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i warfaryny oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecane jest dodatkowe monitorowanie INR międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio*).

Jednoczesne stosowanie dabrafenibu z digoksyną może spowodować zmniejszenie ekspozycji na digoksynę. Podczas jednoczesnego stosowania dabrafenibu i digoksyny (substratu transportera) oraz po zakończeniu leczenia dabrafenibem należy zachować ostrożność i zalecane jest dodatkowe monitorowanie stężenia digoksyny.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

Dabrafenib jest substratem enzymów metabolizujących CYP2C8 i CYP3A4, natomiast aktywne metabolity, hydroksydabrafenib i demetylodabrafenib, są substratami CYP3A4. W związku z tym, produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami lub induktorami CYP2C8 lub CYP3A4 mogą w znacznym stopniu odpowiednio zwiększyć lub zmniejszyć stężenie dabrafenibu. Podczas podawania dabrafenibu należy w miarę możliwości rozważyć stosowanie leków alternatywnych. Należy zachować ostrożność w razie stosowania silnych inhibitorów (np. ketokonazol, gemfibrozyl, nefazodon, klarytromycyna, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, atazanawir) jednocześnie z dabrafenibem. Należy też unikać stosowania dabrafenibu równocześnie z silnymi induktorami CYP2C8 lub CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital lub ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)).

Zastosowanie 400 mg ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) raz na dobę z 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie AUC dabrafenibu o 71% i  $C_{max}$  dabrafenibu o 33% w porównaniu do zastosowania 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę w monoterapii. Skojarzone podawanie spowodowało zwiększenie AUC hydroksy- i demetylodabrafeniubu (zwiększenie o odpowiednio 82 i 68%). Zaobserwowano zmniejszenie o 16% AUC karboksydabrafenibu.

Zastosowanie 600 mg gemfibrozylu (inhibitor CYP2C8) dwa razy na dobę z 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę spowodowało zwiększenie AUC dabrafenibu o 47%, ale nie zmieniło  $C_{max}$  dabrafenibu w porównaniu do zastosowania 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę w monoterapii. Gemfibrozyl nie miał klinicznie istotnego wpływu na ogólnoustrojową ekspozycję na metabolity dabrafenibu ( $\leq 13\%$ ).

Zastosowanie ryfampicyny (induktora CYP3A4/CYP2C8) w dawce 600 mg raz na dobę z dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  (27%) i AUC (34%) dabrafenibu podawanego w dawkach wielokrotnych. Nie odnotowano istotnych zmian w AUC hydroksydabrafenibu. AUC karboksydabrafenibu zwiększyło się o 73%, a AUC demetylodabrafenibu zmniejszyło się o 30%.

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek dabrafenibu w wysokości 150 mg dwa razy na dobę i leku zwiększającego odczyn pH, rabeprazolu, w dawce 40 mg raz na dobę spowodowało 3% zwiększenie AUC i 12% zmniejszenie  $C_{max}$  dabrafenibu. Te zmiany w AUC i  $C_{max}$  dabrafenibu uznaje się za klinicznie nieistotne. Nie oczekuje się, by produkty lecznicze zmieniające pH górnego odcinka przewodu pokarmowego (np. inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora  $H_2$ , leki zobojętniające) zmniejszały biodostępność dabrafenibu.

#### Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Dabrafenib jest induktorem enzymów, zwiększa syntezę enzymów metabolizujących leki, w tym CYP3A4, CYP2C8 i CYP2B6 i może nasilać syntezę białek transportujących. Powoduje to zmniejszenie stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez te enzymy i może mieć wpływ na niektóre produkty lecznicze, których działanie jest zależne od aktywności białek transportujących. Zmniejszenie stężenia w osoczu może prowadzić do utraty lub zmniejszenia efektu klinicznego tych produktów leczniczych. Istnieje również ryzyko zwiększonego powstawania aktywnych metabolitów tych produktów leczniczych. Enzymy, które mogą ulegać indukcji, obejmują CYP3A w wątrobie i jelitach, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i UGT (enzymy sprzęgające glukuronidy). Białko transportowe Pgp, jak również inne białka transportujące, np. MRP-2 mogą być również indukowane. W oparciu o badania kliniczne z rozuwastatyną nie spodziewa się indukcji OATP1B1/1B3 i BCRP.

W warunkach *in vitro* dabrafenib powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności CYP2B6 i CYP3A4. W badaniu klinicznym interakcji lekowych wartości  $C_{max}$  i AUC midazolamu podanego doustnie (substrat CYP3A4) zmniejszyły się o odpowiednio 47% i 65% w przypadku jednoczesnego podawania dabrafenibu w dawkach wielokrotnych.

Zastosowanie 150 mg dabrafenibu dwa razy na dobę z warfaryną spowodowało zmniejszenie AUC S- i R- warfaryny odpowiednio o 37% i 33% w porównaniu do zastosowania warfaryny w monoterapii. Wartości  $C_{max}$  S- i R- warfaryny zwiększyły się o 18% i 19%.

Należy oczekiwać interakcji z wieloma produktami leczniczymi eliminowanymi przez metabolizm lub transport aktywny. Jeśli ich działanie terapeutyczne będzie miało duże znaczenie dla pacjenta i nie będzie łatwe modyfikowanie dawek na podstawie monitorowania skuteczności lub stężenia w osoczu, wówczas należy unikać stosowania takich produktów leczniczych lub należy zachować ostrożność podczas ich stosowania. Należy oczekiwać, że ryzyko uszkodzenia wątroby po podaniu paracetamolu będzie większe u pacjentów, którzy otrzymują jednocześnie leki indukujące enzymy.

Szacuje się, że opisane interakcje dotyczą wielu produktów leczniczych, choć ich znaczenie będzie różne. Grupy produktów leczniczych, których może to dotyczyć, obejmują między innymi:

- Leki przeciwbólowe (np. fentanyl, metadon)
- Antybiotyki (np. klarytromycyna, doksycyklina)
- Leki przeciwnowotworowe (np. kabazytaksel)
- Leki przeciwzakrzepowe (np. acenokumarol, warfaryna, patrz punkt 4.4)
- Leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, prymidon, kwas walproinowy)
- Leki przeciwpsychotyczne (np. haloperydol)
- Antagoniści kanału wapniowego (np. diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, werapamil)
- Glikozydy nasercowe (np. digoksyne, patrz punkt 4.4)
- Kortykosteroidy (np. deksametazon, metyloprednizolon)
- Leki stosowane w zakażeniu wirusem HIV (np. amprenawir, atazanawir, darunawir, delawirdyna, efawirens, fozamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, sakwinawir, tipranawir)
- Hormonalne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6)
- Leki nasenne (np. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, sirolimus)
- Statyny metabolizowane przez CYP3A4 (np. atorwastatyna, simwastatyna)

Wystąpienie indukcji zazwyczaj następuje po upływie 3 dni stosowania wielokrotnych dawek dabrafenibu. Po przerwaniu stosowania dabrafenibu, indukcja ustępuje stopniowo, stężenia wrażliwych substratów CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, glukuronylotransferazy UDP (UGT) i białek transportujących (np. PgP lub MRP-2) może się zwiększać, a pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów toksyczności, jak też może wystąpić konieczność dostosowania dawek tych leków.

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest zależnym od mechanizmu działania (ang. „*mechanism based*”) inhibitorem CYP3A4. W związku z tym, w okresie pierwszych kilku dni leczenia można zaobserwować przejściowe zahamowanie CYP3A4.

#### Wpływ dabrafenibu na systemy transportu substancji

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest inhibitorem ludzkiego polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 i BCRP. Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki rozuwastatyny (substrat OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) z wielokrotnymi dawkami dabrafenibu wynoszącymi 150 mg dwa razy na dobę 16 pacjentom,  $C_{max}$  rozuwastatyny wzrosło 2,6 krotnie, natomiast AUC uległo jedynie minimalnej zmianie (7% wzrost). Istnieje małe prawdopodobieństwo, by zwiększenie  $C_{max}$  rozuwastatyny miało znaczenie kliniczne.

#### Skojarzenie z trametynibem

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek trametynibu 2 mg raz na dobę oraz dabrafenibu 150 mg dwa razy na dobę nie spowodowało klinicznie znaczących zmian  $C_{max}$  i AUC trametynibu lub dabrafenibu; wzrost  $C_{max}$  i AUC dabrafenibu wyniósł odpowiednio 16% i 23%. Niewielkie zmniejszenie biodostępności trametynibu, odpowiadające zmniejszeniu AUC o 12%, oszacowano na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej w przypadku podawania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem, induktorem CYP3A4.

W przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem należy zapoznać się z wytycznymi dotyczącymi interakcji pomiędzy produktami leczniczymi, znajdującymi się w punktach 4.4 i 4.5 ChPL dabrafenibu i trametynibu.

#### Wpływ pokarmu na dabrafenib

Pacjenci powinni przyjmować dabrafenib, w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku ze względu na wpływ pokarmów na wchłanianie dabrafenibu (patrz punkt 5.2).

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie z udziałem osób dorosłych.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykonieczne podczas leczenia oraz przez 2 tygodnie po zakończeniu leczenia dabrafenibem oraz przez 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki trametynibu przyjmowanego w skojarzeniu z dabrafenibem. Dabrafenib może zmniejszać skuteczność doustnych lub wszelkich układowych hormonalnych środków antykoniecznych, w związku z czym należy stosować skuteczną alternatywną metodę antykonieczną (patrz punkt 4.5).

### Ciąża

Nie ma dostępnych danych na temat stosowania dabrafenibu u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczność reprodukcyjną oraz toksyczny wpływ na rozwój zarodka i płodu, w tym także działania teratogenne (patrz punkt 5.3). Nie należy podawać dabrafenibu kobietom w ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają możliwe zagrożenia dla płodu. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia dabrafenibem, należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Patrz ChPL trametynibu (patrz punkt 4.6), gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dabrafenib przenika do mleka matki. Ponieważ wiele produktów leczniczych przenika do mleka matki, nie można wykluczyć zagrożeń dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy zrezygnować z karmienia piersią, czy też przerwać leczenie dabrafenibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

### Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu dabrafenibu w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem na płodność u ludzi. Dabrafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet, ponieważ u zwierząt obserwowano niekorzystny wpływ na narządy reprodukcyjne zarówno u samców, jak i u samic (patrz punkt 5.3). Należy poinformować mężczyzn przyjmujących dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem o potencjalnym ryzyku zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne. Patrz ChPL trametynibu (patrz punkt 4.6), gdy lek jest stosowany w skojarzeniu z trametynibem.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Dabrafenib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przy rozważaniu zdolności pacjenta do wykonywania czynności, które wymagają osądu bądź zdolności ruchowych lub poznawczych należy mieć na względzie stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych dabrafenibu. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia zmęczenia i problemów z oczami, które mają wpływ na takie czynności.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w monoterapii jest oparte na zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa pochodzącej z pięciu badań klinicznych, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 i BRF112680, w których uczestniczyło 578 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600 leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (częstość występowania  $\geq 15\%$ ) po zastosowaniu dabrafenibu należy hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, łysienie, wysypka i wymioty.

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa obejmującej 1076 pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub z czerniakiem z przerzutami z mutacją BRAF V600, z czerniakiem z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji (leczenie adjuwantowe) i z zaawansowanym NDRP leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Wśród tych pacjentów, 559 otrzymywało leczenie skojarzone z powodu czerniaka z mutacją BRAF V600 w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, MEK115306 (VOMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v), 435 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone w terapii adjuwantowej czerniaka z mutacją BRAF V600 w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji w randomizowanym badaniu III fazy BRF115532 (COMBI-AD), a 82 pacjentów otrzymywało leczenie skojarzone z powodu NDRP z mutacją BRAF V600 w nierandomizowanym badaniu II fazy z wieloma kohortami, BRF113928 (patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania  $\geq 20\%$ ) dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane z dabrafenibem, obserwowane w badaniach klinicznych i w ramach nadzoru w okresie po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono w poniższej tabeli w odniesieniu do dabrafenibu w monoterapii (Tabela 3) i dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem (Tabela 4). Działania niepożądane zostały wymienione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA zgodnie z następującą konwencją dotyczącą częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ); i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, poczynając od działań najczęstszych.



Tabela 3 Działania niepożądane dabrafenibu w monoterapii

| Klasyfikacja układów i narządów                                      | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane                        |
|--|---|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Bardzo często                             | Brodawczak                                   |
|  | Często                                    | Rak kolczystokomórkowy skóry                 |
|  |   | Łojotokowe rogowacenie                       |
|  |   | Włókniak starczy (brodawka starcza)          |
|  |   | Rak podstawnokomórkowy                       |
|  | Niezbyt często                            | Nowy pierwotny czerniak                      |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                   | Niezbyt często                            | Nadwrażliwość                                |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                                  | Bardzo często                             | Zmniejszenie apetytu                         |
|  | Często                                    | Hipofosfatemia                               |
|  |   | Hiperglikemia                                |
| Zaburzenia układu nerwowego  | Bardzo często                             | Bóle głowy                                   |
| Zaburzenia oka   | Niezbyt często                            | Zapalenie błony naczyniowej oka              |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia       | Bardzo często                             | Kaszel                                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit   | Bardzo często                             | Nudności                                     |
|  |   | Wymioty                                      |
|  |   | Biegunka                                     |
|  | Często                                    | Zaparcia                                     |
|  | Niezbyt często                            | Zapalenie trzustki                           |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                                 | Bardzo często                             | Hiperkeratoza                                |
|  |   | Łysienie                                     |
|  |   | Wysypka                                      |
|  |   | Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa         |
|  | Często                                    | Suchość skóry                                |
|  |   | Świąd  |
|  |   | Rogowacenie słoneczne                        |
|  |   | Zmiany skórne                                |
|  |   | Rumień                                       |
|  |   | Nadwrażliwość na światło                     |
|  | Niezbyt często                            | Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej      |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                    | Bardzo często                             | Bóle stawów                                  |
|  |   | Bóle mięśni                                  |
|  |   | Bóle kończyn                                 |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                                    | Niezbyt często                            | Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek |
|  |   | Zapalenie nerek                              |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                          | Bardzo często                             | Gorączka                                     |
|  |   | Zmęczenie                                    |
|  |   | Dreszcze                                     |
|  |   | Oslabienie                                   |
|  | Często                                    | Objawy grypopodobne                          |

Tabela 4     Działania niepożądane dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem

| Klasyfikacja układów i narządów   | Częstość występowania (wszystkie stopnie) | Działania niepożądane                         |
|---|---|---|
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   | Bardzo często                             | Zapalenie części nosogardzieli                |
|   | Często                                    | Zakażenie układu moczowego                    |
|   |   | Zapalenie tkanki łącznej                      |
|   |   | Zapalenie mieszków włosowych                  |
|   |   | Zanokcica                                     |
|   |   | Wysypka krostkowa                             |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> | Często                                    | Rak płaskonabłonkowy skóry <sup>a</sup>       |
|   |   | Brodawczak <sup>b</sup>                       |
|   |   | Brodawka łojotokowa <sup>c</sup>              |
|   | Niezbyt często                            | Nowy czerniak pierwotny                       |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   | Często                                    | Włókniaki starcze                             |
|   |   | Neutropenia                                   |
|   |   | Niedokrwistość                                |
|   |   | Małopłytkowość                                |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   | Często                                    | Leukopenia                                    |
|   |   | Nadwrażliwość <sup>d</sup>                    |
|   | Niezbyt często                            | Sarkoidoza                                    |
|   |   | Limfohistiocytoza hemofagocytarna             |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                  | Bardzo często                             | Zmniejszony apetyt                            |
|   | Często                                    | Odwodnienie                                   |
|   |   | Hiponatremia                                  |
|   |   | Hipofosfatemia                                |
|   |   | Hiperglikemia                                 |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  | Bardzo często                             | Ból głowy                                     |
|   |   | Zawroty głowy                                 |
| <b>Zaburzenia oka</b>   | Często                                    | Nieostre widzenie                             |
|   |   | Zaburzenia widzenia                           |
|   |   | Obrzęk wokół oczu                             |
|   | Niezbyt często                            | Chorioretinopatia                             |
|   |   | Zapalenie błony naczyniowej oka               |
|   |   | Odwarstwienie siatkówki                       |
| <b>Zaburzenia serca</b>   | Często                                    | Zmniejszenie frakcji wyrzutowej               |
|   | Niezbyt często                            | Bradykardia                                   |
|   | Nieznana                                  | Zapalenie mięśnia sercowego                   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | Bardzo często                             | Nadciśnienie tętnicze                         |
|   |   | Krwotok <sup>e</sup>                          |
|   | Często                                    | Obniżenie ciśnienia tętniczego                |
|   |   | Obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>       | Bardzo często                             | Kaszel  |
|   | Często                                    | Duszność                                      |
|   | Niezbyt często                            | Zapalenie płuc                                |

|  |                   |  |
|--|-------------------|--|
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                        | Bardzo często     | Ból brzucha <sup>f</sup>                           |
|  |                   | Zaparcie   |
|  |                   | Biegunka   |
|  |                   | Nudności   |
|  |                   | Wymioty  |
|  | Często            | Suchość jamy ustnej                                |
|  |                   | Zapalenie jamy ustnej                              |
|  | Niezbyt często    | Zapalenie trzustki                                 |
|  |                   | Zapalenie okrężnicy                                |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | Bardzo często     | Perforacja przewodu pokarmowego                    |
|  |                   | Suchość skóry                                      |
|  |                   | Świąd  |
|  |                   | Wysypka  |
|  |                   | Zaczerwienienie <sup>g</sup>                       |
|  | Często            | Trądzikopodobne zapalenie skóry                    |
|  |                   | Rogowacenie starcze                                |
|  |                   | Nocne poty   |
|  |                   | Nadmierne rogowacenie                              |
|  |                   | Łysienie   |
|  |                   | Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa               |
|  |                   | Zmiany skórne                                      |
|  |                   | Nadmierne pocenie się                              |
|  |                   | Zapalenie tkanki podskórnej                        |
|  |                   | Pęknięcia skóry                                    |
|  |                   | Nadwrażliwość na światło                           |
|  | Częstość nieznana | Zespół Stevensa-Johnsona                           |
|  |                   | Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi |
|  |                   | Uogólnione złuszczone zapalenie skóry              |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Bardzo często     | Ból stawów   |
|  |                   | Ból mięśni   |
|  |                   | Ból w kończynie                                    |
|  |                   | Skurcze mięśni <sup>h</sup>                        |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 | Niezbyt często    | Niewydolność nerek                                 |
|  |                   | Zapalenie nerek                                    |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | Bardzo często     | Uczucie zmęczenia                                  |
|  |                   | Dreszcze   |
|  |                   | Oslabienie   |
|  |                   | Obrzęki obwodowe                                   |
|  |                   | Gorączka   |
|  |                   | Choroba grypopodobna                               |
|  | Często            | Zapalenie błony śluzowej                           |
|  |                   | Obrzęk twarzy                                      |

|                              |               |  |
|------------------------------|---------------|--|
| <b>Badania diagnostyczne</b> | Bardzo często | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej       |
|                              |               | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej |
|                              | Często        | Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi     |
|                              |               | Zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy        |
|                              |               | Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi        |
|                              |               |  |

<sup>a</sup> Rak płaskonabłonkowy skóry (cu SCC): SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

<sup>b</sup> Brodawczak, brodawczak skóry

<sup>c</sup> Czerniak złośliwy, czerniak złośliwy z przerzutami i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w III stadium zaawansowania

<sup>d</sup> W tym nadwrażliwość na leki

<sup>e</sup> Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

<sup>f</sup> Ból nadbrzusza i podbrzusza

<sup>g</sup> Rumień, rumień uogólniony

<sup>h</sup> Skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Rak kolczystokomórkowy skóry

W monoterapii dabrafenibem w badaniu MEK115306 przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym zaburzenia sklasyfikowane jako rogowiak kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowiaka kolczystokomórkowego) obserwowano u 10% pacjentów, a około 70% zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, przy czym mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 8 tygodni. W całej populacji oceny bezpieczeństwa leczonej dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem rak kolczystokomórkowy skóry rozwinął się u 2% pacjentów, a zdarzenia te występowały później niż u pacjentów otrzymujących monoterapię dabrafenibem, przy medianie czasu do ich wystąpienia wynoszącej 18-31 tygodni. Wszyscy pacjenci otrzymujący dabrafenib w monoterapii lub leczenie skojarzone z trametynibem, u których rozwinął się rak kolczystokomórkowy skóry, kontynuowało leczenie bez modyfikowania dawek.

#### Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych dabrafenibu, stosowanego w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem w leczeniu czerniaka, obserwowano przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W tych przypadkach wykonywano leczenie przez wycięcie zmiany i nie wymagały one modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.4). Nowe pierwotne ogniska czerniaka nie były zgłaszane w badaniu II fazy z NDRP (BRF113928).

#### Nowotwór złośliwy w lokalizacji innej niż skóra

Aktywacja szlaku sygnałowego kinazy MAP w komórkach BRAF typu dzikiego, w tym z mutacją RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF może prowadzić do zwiększonego ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra (patrz punkt 4.4). Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra zgłaszano u 1% (6/586) pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymujących dabrafenib w monoterapii oraz u <1% (8/1076) pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Podczas leczenia dabrafenibem, w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem, obserwowano przypadki nowotworów związanych z RAS. Pacjentów należy monitorować odpowiednio do wskazań klinicznych.

#### Krwotok

U pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem występowały zdarzenia krwotoczne, w tym zdarzenia rozległego krwotoku i krwotoki śmiertelne. Patrz ChPL trametynibu.

#### Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)

Zmniejszenie LVEF zaobserwowano u 6% (65/1076) pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Większość tych przypadków była bezobjawowa i odwracalna. Do badań klinicznych dabrafenibu nie włączano pacjentów z wartościami LVEF mniejszymi niż dolna granica normy przyjęta w ośrodku. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów, których stan może powodować zaburzenia czynności lewej komory serca. Należy zapoznać się z ChPL trametynibu.

#### Gorączka

W badaniach klinicznych dabrafenibu w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem obserwowano gorączkę; częstość występowania oraz nasilenie gorączki zwiększają się w przypadku leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4). W przypadku pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, u których wystąpiła gorączka, około połowa pierwszych przypadków gorączki wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, a u około jednej trzeciej pacjentów wystąpiły co najmniej 3 epizody. U 1% pacjentów przyjmujących dabrafenib w monoterapii w całej populacji oceny bezpieczeństwa ciężkie, niezwiązane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała były rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu ciężkie niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zdarzenia dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych z dabrafenibem stosowanym w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby. Patrz ChPL trametynibu.

#### Nadciśnienie tętnicze

Zgłaszano przypadki zwiększenia ciśnienia tętniczego w związku ze stosowaniem dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z wcześniejszym nadciśnieniem oraz bez nadciśnienia. Należy zmierzyć ciśnienie tętnicze przed leczeniem oraz monitorować je podczas leczenia, a w przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego zastosować odpowiednią standardową terapię.

#### Bóle stawów

Bóle stawów obserwowano bardzo często w zbiorczej populacji leczonej dabrafenibem w monoterapii (25%) i dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem, (25%), choć ich nasilenie było przeważnie 1. i 2. stopnia. Bóle stawów o 3. stopniu nasilenia obserwowano niezbyt często (< 1%), a przypadków o 4. stopniu nasilenia nie zaobserwowano.

#### Hipofosfatemia

Hipofosfatemia była często obserwowana w całej populacji oceny bezpieczeństwa stosującej dabrafenib w monoterapii (7%) oraz w leczeniu skojarzonym dabrafenibem z trametynibem. Należy zauważyć, że około połowa z tych zdarzeń w przypadku dabrafenibu w monoterapii (4%) oraz 1% w przypadku stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem miała stopień nasilenia 3.

#### Zapalenie trzustki

Po zastosowaniu dabrafenibu w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki zapalenia trzustki. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania dabrafenibu pacjentów należy ściśle monitorować (patrz punkt 4.4).

### Niewydolność nerek

Niewydolność nerek wywołana przez azotemię przednerkowa związaną z gorączką lub ziarniniakowe zapalenie nerek występowały niezbyt często; jednakże, nie oceniano dabrafenibu u pacjentów z niewydolnością nerek (określanej jako stężenie kreatyniny  $> 1,5 \times \text{GGN}$ ). U pacjentów takich należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

### Szczególne populacje pacjentów

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród wszystkich pacjentów ze zbiorczej populacji do oceny bezpieczeństwa otrzymującej monoterapię dabrafenibem ( $n = 578$ ) 22% było w wieku 65 lat lub starszych, a 6% było w wieku 75 lat lub starszych. W porównaniu z osobami młodszymi ( $< 65$  lat), wśród osób w wieku  $\geq 65$  lat częściej występowały reakcje, które prowadziły do zmniejszenia dawki badanego leku (22% versus 12%) lub do przerwania leczenia (39% versus 27%). Ponadto, w grupie pacjentów w podeszłym wieku występowały działania niepożądane o większym nasileniu w porównaniu z grupą pacjentów młodszych (41% versus 22%). Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy tymi pacjentami i osobami młodszymi.

W zbiorczej populacji poddanej ocenie bezpieczeństwa, w której dabrafenib był podawany w skojarzeniu z trametynibem ( $n=1076$ ) 265 pacjentów (25%) było w wieku  $\geq 65$  lat, 62 pacjentów (6%) było w wieku  $\geq 75$  lat. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku  $< 65$  lat i osób  $\geq 65$  lat we wszystkich badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku  $\geq 65$  lat doświadczą ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do trwałego odstawienia produktu leczniczego, zmniejszenia jego dawki i przerwania leczenia niż pacjenci w wieku  $< 65$  lat.

#### Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem było oceniane w wielokohortowym, otwartym badaniu II fazy u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, który rozwinął przerzuty do mózgu. Profil bezpieczeństwa obserwowany o tych pacjentów wydaje się spójny z połączonym profilem bezpieczeństwa leczenia skojarzonego.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania dabrafenibu. W razie przedawkowania u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy serynowo-treoninowej B-Raf (BRAF), kod ATC: L01EC02

#### Mechanizm działania

Dabrafenib jest inhibitorem kinaz RAF. Mutacje onkogenne BRAF prowadzą do konstytutywnej aktywacji szlaku RAS/RAF/MEK/ERK. Mutacje BRAF obserwuje się często w określonych nowotworach, w tym w około 50% przypadków czerniaka. Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku.

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600 (Tabela 5).

Tabela 5 Aktywność hamowania kinaz przez dabrafenib wobec kinaz RAF

| Kinaza     | Stężenie hamujące 50 (nM) |
|------------|---------------------------|
| BRAF V600E | 0,65                      |
| BRAF V600K | 0,50                      |
| BRAF V600D | 1,8                       |
| BRAF WT    | 3,2                       |
| CRAF WT    | 5,0                       |

Dabrafenib wykazuje działanie hamujące dalszy biomarker farmakodynamiczny (fosforylowany ERK) i hamuje wzrost komórek linii czerniaka z mutacją BRAF V600, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i w modelach zwierzęcych.

U pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600 podanie dabrafenibu powodowało zahamowanie fosforylowanego ERK w guzie w porównaniu z oceną wyjściową.

#### Leczenie skojarzone z trametynibem

Trametynib jest odwracalnym, wysoce selektywnym, allosterycznym inhibitorem aktywacji i aktywności kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (MEK1 i MEK2) regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). Zatem trametynib i dabrafenib hamują dwie kinazy tego szlaku, MEK i RAF, i dlatego ich skojarzenie zapewnia jednocześnie hamowanie szlaku. Skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wykazało działanie przeciwnowotworowe w liniach komórek czerniaka z mutacją BRAF V600 *in vitro* i opóźnia wytworzenie oporności *in vivo* w heteroprzeszczepach czerniaka z mutacją BRAF V600.

#### Określenie statusu mutacji BRAF

Przed rozpoczęciem stosowania dabrafenibu, lub dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem, u pacjentów wymagane jest potwierdzenie statusu mutacji BRAF V600 w guzie zwalidowanym testem. W badaniach klinicznych fazy II i III ocena przesiewowa w celu kwalifikacji pacjenta do badania obejmowała wykonanie centralnego oznaczenia w kierunku mutacji BRAF V600 testem na obecność mutacji BRAF wykonanym w najnowszej dostępnej próbce guza. Guz pierwotny lub przerzutowy oceniano przy użyciu testu przeznaczonego tylko do zastosowań badawczych (ang. *investigational use only assay*, IUO). Test IUO jest swoistym dla allelu testem wykonywanym metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) przy użyciu DNA pochodzącego z utrwalonej formaliną zatopionej w parafinie (ang. *formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE) tkanki nowotworowej. Test został opracowany specjalnie do różnicowania pomiędzy mutacjami V600E i V600K. Do udziału w badaniu kwalifikowali się tylko pacjenci z czerniakiem, w których stwierdzono mutacje BRAF V600E lub V600K.

Następnie wszystkie próbki od pacjentów zostały ponownie zbadane zwalidowanym testem bioMerieux (bMx) THxID BRAF, dla którego przyznano znak CE. Test bMx THxID BRAF jest swoistym dla allelu testem PCR wykonywanym na DNA pochodzącego z tkanki nowotworowej FFPE. Test ten zaprojektowano do wykrywania mutacji BRAF V600E i V600K z wysoką czułością (do 5% sekwencji V600E i V600K na podłożu sekwencji typu dzikiego przy użyciu DNA ekstrahowanego z tkanki FFPE). W nieklinicznych oraz klinicznych badaniach z zastosowaniem retrospektywnych dwukierunkowych analiz sekwencjonowania metodą Sangera wykazano, że test ten wykrywa również rzadziej występującą mutację BRAF V600D oraz mutację V600E/K601E z niższą czułością. W przypadku próbek pochodzących z badań nieklinicznych oraz klinicznych (n = 876), w których stwierdzono mutację w teście THxID BRAF i które następnie poddano sekwencjonowaniu przy użyciu metody referencyjnej, swoistość testu wyniosła 94%.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Czerniak nieoperacyjny lub czerniak z przerzutami

###### • Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem

###### Pacjenci bez wcześniejszego leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania zalecanej dawki trametynibu (2 mg raz na dobę) w skojarzeniu z dabrafenibem (150 mg dwa razy na dobę) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym czerniakiem z mutacją BRAF V600 były przedmiotem dwóch badań III fazy i jednego pomocniczego badania fazy I/II.

###### MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 było randomizowanym badaniem III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynibu z dabrafenibem i placebo w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nieoperacyjnym (stadium IIIC) lub rozsianym (stadium IV) czerniakiem skóry z mutacją BRAF V600E/K. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS), a najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia (OS). Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z ≤GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

Łącznie 423 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego (n = 211) lub leczenia dabrafenibem (n = 212). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (> 99%) i płci męskiej (53%), a mediana wieku wyniosła 56 lat (28% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IVM1c (67%), aktywność LDH była ≤GGN (65%), stan sprawności w skali ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group) wynosił 0 (72%) i większość pacjentów (73%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. U większości pacjentów (85%) występowała mutacja BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

Medianę OS i oszacowane wskaźniki przeżycia 1-letniego, 2-letniego, 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego przedstawiono w Tabeli 6. W analizie OS przeprowadzonej po 5 latach mediana OS w grupie leczenia skojarzonego była o około 7 miesięcy dłuższa niż w przypadku monoterapii dabrafenibem (25,8 miesiąca w porównaniu z 18,7 miesiąca) przy wskaźnikach przeżycia 5-letniego wynoszących 32% dla leczenia skojarzonego w porównaniu z 27% dla monoterapii dabrafenibem (Tabela 6, Rycina 1). Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wydaje się stabilizować od roku 3. do 5. (patrz Rycina 1). Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 40% (95% CI: 31,2; 48,4) w grupie z leczeniem skojarzonym w porównaniu z 33% (95% CI: 25,0; 41,0) w grupie monoterapii dabrafenibem u pacjentów z prawidłową wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz 16% (95% CI: 8,4; 26,0) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 14% (95% CI: 6,8; 23,1) w grupie monoterapii dabrafenibem u pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej.

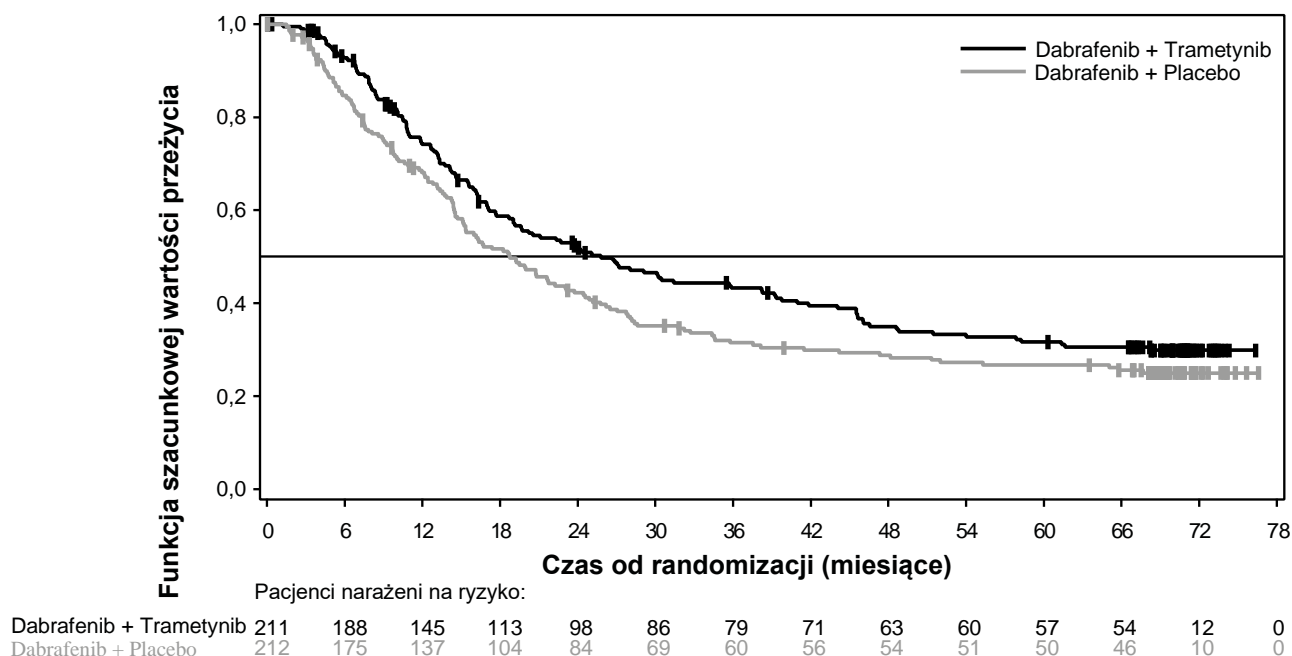


Tabela 6 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MEK115306 (COMBI-d)

|   | Analiza OS<br>(data odcięcia danych:<br>12 stycznia 2015 r.) |                                    | Analiza 5-letniego OS<br>(data odcięcia danych:<br>10 grudnia 2018 r.) |                                    |
|---|--|------------------------------------|--|------------------------------------|
|   | Dabrafenib +<br>Trametynin<br>(n=211)                        | Dabrafenib +<br>Placebo<br>(n=212) | Dabrafenib +<br>Trametynin<br>(n=211)                                  | Dabrafenib +<br>Placebo<br>(n=212) |
| <b>Liczba pacjentów</b>                                       |  |                                    |  |                                    |
| Zgon (zdarzenie),<br>n (%)                                    | 99 (47)  | 123 (58)                           | 135 (64)   | 151 (71)                           |
| <b>Szacunkowa wartość OS (miesiące)</b>                       |  |                                    |  |                                    |
| Mediana (95%<br>CI)   | 25,1<br>(19,2; NR)   | 18,7<br>(15,2; 23,7)               | 25,8<br>(19,2; 38,2)   | 18,7<br>(15,2; 23,1)               |
| Współczynnik<br>ryzyka (95% CI)                               | 0,71<br>(0,55; 0,92)   |                                    | 0,80<br>(0,63; 1,01)   |                                    |
| Wartość p   | 0,011  |                                    | NA   |                                    |
| <b>Szacunkowe<br/>przeżycie<br/>całkowite, % (95%<br/>CI)</b> | <b>Dabrafenib + Trametynin<br/>(n=211)</b>                   |                                    | <b>Dabrafenib + Placebo<br/>(n=212)</b>                                |                                    |
| Po 1 roku   | 74 (66,8; 79,0)  |                                    | 68 (60,8; 73,5)  |                                    |
| Po 2 latach   | 52 (44,7; 58,6)  |                                    | 42 (35,4; 48,9)  |                                    |
| Po 3 latach   | 43 (36,2; 50,1)  |                                    | 31 (25,1; 37,9)  |                                    |
| Po 4 latach   | 35 (28,2; 41,8)  |                                    | 29 (22,7; 35,2)  |                                    |
| Po 5 latach   | 32 (25,1; 38,3)  |                                    | 27 (20,7; 33,0)  |                                    |

NR = Nie osiągnięto, NA = Nie dotyczy

Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu całkowitego przeżycia w badaniu MEK115306 (populacja ITT)



Poprawa PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego, utrzymywała się w okresie 5 lat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią dabrafenibem. Poprawę obserwowano także w odniesieniu do całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odnotowano także dłuższy czas trwania odpowiedzi (DoR) w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią dabrafenibem (Tabela 7).

Tabela 7 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK115306 (COMBI-d)

|   | Analiza pierwotna<br>(data odcięcia danych:<br>26 sierpnia 2013 r.) |                                       | Analiza zaktualizowana<br>(data odcięcia danych:<br>12 stycznia 2015 r.) |                                       | Analiza po 5 latach<br>(data odcięcia danych:<br>10 grudnia 2018 r.) |                                       |
|---|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| Punkt końcowy   | Dabrafenib<br>+<br>Trametynyb<br>(n=211)                            | Dabrafenib<br>+<br>Placebo<br>(n=212) | Dabrafenib<br>+<br>Trametynyb<br>(n=211)                                 | Dabrafenib<br>+<br>Placebo<br>(n=212) | Dabrafenib<br>+<br>Trametynyb<br>(n=211)                             | Dabrafenib<br>+<br>Placebo<br>(n=212) |
| <b>PFS<sup>a</sup></b>                                |   |                                       |  |                                       |  |                                       |
| Progresja choroby lub zgon, n (%)                     | 102 (48)  | 109 (51)                              | 139 (66)   | 162 (76)                              | 160 (76)   | 166 (78)                              |
| Mediana PFS (miesiące) (95% CI)                       | 9,3<br>(7,7; 11,1)  | 8,8<br>(5,9; 10,9)                    | 11,0<br>(8,0; 13,9)  | 8,8<br>(5,9; 9,3)                     | 10,2<br>(8,1; 12,8)  | 8,8<br>(5,9; 9,3)                     |
| Współczynnik ryzyka (95% CI)                          | 0,75<br>(0,57; 0,99)  |                                       | 0,67<br>(0,53; 0,84)   |                                       | 0,73<br>(0,59; 0,91)   |                                       |
| Wartość p   | 0,035   |                                       | <0,001   |                                       | NA   |                                       |
| <b>ORR<sup>b</sup></b><br>% (95% CI)                  | 67<br>(59,9; 73,0)  | 51<br>(44,5; 58,4)                    | 69<br>(61,8; 74,8)   | 53<br>(46,3; 60,2)                    | 69<br>(62,5; 75,4)   | 54<br>(46,8; 60,6)                    |
| Różnica ORR (95% CI)                                  | 15 <sup>e</sup><br>(5,9; 24,5)                                      |                                       | 15 <sup>e</sup><br>(6,0; 24,5)   |                                       | NA   |                                       |
| Wartość p   | 0,0015  |                                       | 0,0014 <sup>f</sup>  |                                       | NA   |                                       |
| Mediana <b>DoR<sup>c</sup></b><br>(miesiące) (95% CI) | 9,2 <sup>d</sup><br>(7,4; NR)                                       | 10,2 <sup>d</sup><br>(7,5; NR)        | 12,9<br>(9,4; 19,5)  | 10,6<br>(9,1; 13,8)                   | 12,9<br>(9,3; 18,4)  | 10,2<br>(8,3; 13,8)                   |

a – Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (w ocenie badacza)

b – Całkowity odsetek odpowiedzi = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

c – Czas trwania odpowiedzi

d – W chwili zgłaszania większość (≥59%) odpowiedzi w ocenie badacza nadal trwała

e – Różnica w ORR obliczana na podstawie wyniku ORR bez zaokrąglenia

f – Zaktualizowana analiza nie była zaplanowana *a priori*, a wartość p nie została skorygowana o wielokrotność testowania

NR = Nieosiągnięta

NA = Nie dotyczy

#### MEK116513 (COMBI-v)

Badanie MEK116513 było randomizowanym, otwartym badaniem III fazy z 2 grupami leczenia, porównującym skojarzenie dabrafenibu i trametynybu z monoterapią wemurafenibem w leczeniu czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami z mutacją BRAF V600. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania był OS, a najważniejszym drugorzędnym punktem końcowym było PFS. Stratyfikacja pacjentów była oparta na aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (> górnej granicy normy (GGN) w porównaniu z ≤GGN) i mutacji BRAF (V600E w por. z V600K).

Łącznie 704 pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do leczenia skojarzonego lub leczenia wemurafenibem. Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (> 96%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 55 lat (24% pacjentów było w wieku  $\geq$  65 lat). U większości pacjentów choroba była w stadium IV M1c (ogółem 61%), aktywność LDH była  $\leq$  GGN (67%), stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (70%) i większość pacjentów (78%) miała przerzuty choroby do narządów trzewnych na początku badania. Łącznie na początku badania u 54% pacjentów występowały < 3 miejsca zajęte przez chorobę. U większości pacjentów (89%) występował czerniak z mutacją BRAF V600E. Pacjenci z przerzutami do mózgu nie byli włączeni do badania.

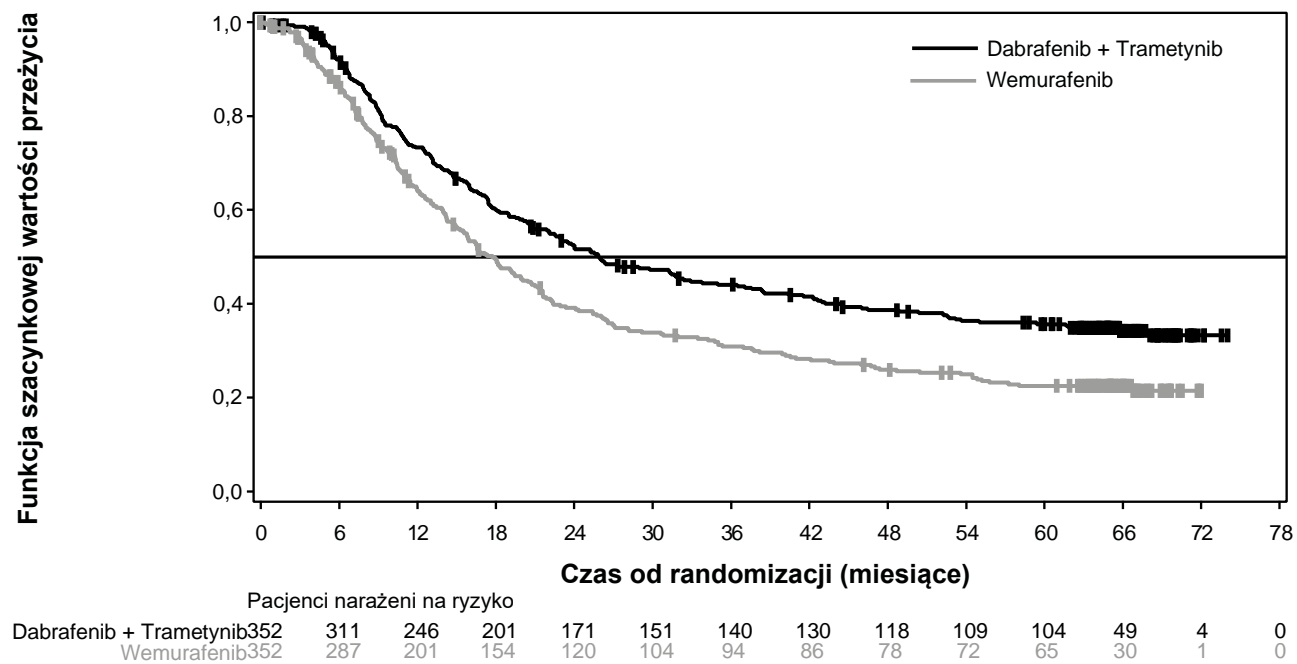
Medianę OS i oszacowane wskaźniki przeżycia 1-letniego, 2-letniego, 3-letniego, 4-letniego i 5-letniego przedstawiono w Tabeli 8. W analizie OS po 5 latach mediana OS w przypadku grupy z leczeniem skojarzonym była o około 8 miesięcy dłuższa niż mediana OS w przypadku monoterapii wemurafenibem (26,0 miesięcy w porównaniu z 17,8 miesiąca) przy wskaźniku przeżycia 5-letniego wynoszącym 36% dla leczenia skojarzonego w porównaniu z 23% dla monoterapii wemurafenibem (Tabela 8, Rycina 2). Krzywa Kaplana-Meiera dla OS wydaje się stabilizować od roku 3. do 5. (patrz Rycina 2). Wskaźnik 5-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 46% (95% CI: 38,8; 52,0) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 28% (95% CI: 22,5; 34,6) w grupie monoterapii wemurafenibem u pacjentów z prawidłową wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej oraz 16% (95% CI: 9,3; 23,3) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 10% (95% CI: 5,1; 17,4) w grupie monoterapii wemurafenibem u pacjentów z podwyższoną wyjściową aktywnością dehydrogenazy mleczanowej.

Tabela 8 Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu MEK116513 (COMBI-v)

|   | Analiza OS<br>(data odcięcia danych:<br>13 marca 2015 r.) |                        | Analiza 5-letniego OS<br>(data odcięcia danych:<br>08 października 2018 r.) |                        |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
|   | Dabrafenib +<br>Trametinib<br>(n=352)                     | Wemurafenib<br>(n=352) | Dabrafenib +<br>Trametinib<br>(n=352)                                       | Wemurafenib<br>(n=352) |
| <b>Liczba pacjentów</b>                                       |   |                        |   |                        |
| Zgon (zdarzenie),<br>n (%)                                    | 155 (44)  | 194 (55)               | 216 (61)  | 246 (70)               |
| <b>Szacunkowa wartość OS (miesiące)</b>                       |   |                        |   |                        |
| Mediana (95%<br>CI)   | 25,6<br>(22,6; NR)  | 18,0<br>(15,6; 20,7)   | 26,0<br>(22,1; 33,8)  | 17,8<br>(15,6; 20,7)   |
| Dostosowany<br>współczynnik<br>ryzyka (95% CI)                | 0,66<br>(0,53; 0,81)                                      |                        | 0,70<br>(0,58; 0,84)  |                        |
| Wartość p   | <0,001  |                        | NA  |                        |
| <b>Szacunkowe<br/>przeżycie<br/>całkowite, % (95%<br/>CI)</b> | <b>Dabrafenib + Trametinib<br/>(n=352)</b>                |                        | <b>Wemurafenib<br/>(n=352)</b>  |                        |
| Po 1 roku   | 72 (67, 77)   |                        | 65 (59; 70)   |                        |
| Po 2 latach   | 53 (47,1; 57,8)   |                        | 39 (33,8; 44,5)   |                        |
| Po 3 latach   | 44 (38,8; 49,4)   |                        | 31 (25,9; 36,2)   |                        |
| Po 4 latach   | 39 (33,4; 44,0)   |                        | 26 (21,3; 31,0)   |                        |
| Po 5 latach   | 36 (30,5; 40,9)   |                        | 23 (18,1; 27,4)   |                        |

NR = Nie osiągnięto, NA = Nie dotyczy

Rycina 2 Krzywe Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w badaniu MEK116513



Poprawa PFS, drugorzędowego punktu końcowego, utrzymywała się przez okres 5 lat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone w porównaniu z monoterapią wemurafenibem. Poprawę obserwowano także w odniesieniu do ORR, a w grupie leczenia skojarzonego odnotowano także dłuższy DoR w porównaniu z monoterapią wemurafenibem (Tabela 9).

Tabela 9 Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu MEK116513 (COMBI-v)

|   | Analiza pierwotna<br>(Data odcięcia danych:<br>17 kwietnia 2014 r.) |                                | Analiza po 5 latach<br>(Data odcięcia danych:<br>08 października 2018 r.) |                        |
|---|---|--------------------------------|---|------------------------|
| Punkt końcowy   | Dabrafenib +<br>Trametyninib<br>(n=352)                             | Wemurafenib<br>(n=352)         | Dabrafenib +<br>Trametyninib<br>(n=352)                                   | Wemurafenib<br>(n=352) |
| <b>PFS<sup>a</sup></b>                                    |   |                                |   |                        |
| Progresja choroby<br>lub zgon,<br>n (%)                   | 166 (47)  | 217 (62)                       | 257 (73)  | 259 (74)               |
| Mediana PFS<br>(miesiące)<br>(95 % CI)                    | 11,4<br>(9,9; 14,9)   | 7,3<br>(5,8; 7,8)              | 12,1<br>(9,7; 14,7)   | 7,3<br>(6,0; 8,1)      |
| Współczynnik<br>ryzyka<br>(95 % CI)                       | 0,56<br>(0,46; 0,69)  |                                | 0,62<br>(0,52; 0,74)  |                        |
| Wartość p   | <0,001  |                                | NA  |                        |
| <b>ORR<sup>b</sup> %</b><br>(95 % CI)                     | 64<br>(59,1; 69,4)  | 51<br>(46,1; 56,8)             | 67<br>(62,2; 72,2)  | 53<br>(47,2; 57,9)     |
| Różnica w ORR (%)<br>(95 % CI)                            | 13<br>(5,7; 20,2)   |                                | NA  |                        |
| Wartość p   | 0,0005  |                                | NA  |                        |
| <b>Mediana DoR<sup>c</sup></b><br>(miesiące)<br>(95 % CI) | 13,8 <sup>d</sup><br>(11,0; NR)                                     | 7,5 <sup>d</sup><br>(7,3; 9,3) | 13,8<br>(11,3; 18,6)  | 8,5<br>(7,4; 9,3)      |

a – Przeżycie wolne od progresji choroby (w ocenie badacza)

b – Całkowity odsetek odpowiedzi = odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa

c – Czas trwania odpowiedzi

d – W chwili zgłaszania większość (59% dla skojarzenia dabrafenibu z trametyninibem oraz 42% dla wemurafenibu) odpowiedzi w ocenie badacza nadal trwała

NR = Nie osiągnięto

NA = Nie dotyczy

#### Wcześniejsze leczenie inhibitorem BRAF

Istnieją ograniczone dane od pacjentów przyjmujących skojarzenie dabrafenibu z trametyninibem, u których doszło do progresji podczas wcześniejszego stosowania inhibitora BRAF.

Do części B badania BRF113220 włączono kohortę 26 pacjentów, u których doszło do progresji podczas leczenia inhibitorem BRAF. Skojarzenie trametyninibu w dawce 2 mg raz na dobę z dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę wykazało ograniczoną aktywność kliniczną u pacjentów, u których doszło wcześniej do progresji podczas stosowania inhibitora BRAF.

Potwierdzony wskaźnik odpowiedzi w ocenie badacza wyniósł 15 % (95 % CI: 4,4; 34,9), a mediana PFS wyniosła 3,6 miesiące (95% CI: 1,9; 5,2). Podobne wyniki obserwowano u 45 pacjentów, którzy przeszli z monoterapii dabrafenibem na leczenie skojarzone trametyninibem w dawce 2 mg raz na dobę i dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę w części C tego badania. U tych pacjentów obserwowano 13% (95% CI: 5,0; 27,0) potwierdzony wskaźnik odpowiedzi przy medianie PFS wynoszącej 3,6 miesiące (95% CI: 2, 4).

### *Pacjenci z przerzutami do mózgu*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF i przerzutami do mózgu były badane w nierandomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu II fazy (badanie COMBI-MB). Łącznie 125 pacjentów zostało włączonych do czterech kohort:

- Kohorta A: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, bez wcześniejszej terapii miejscowej ukierunkowanej na mózg i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta B: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600E z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg i stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta C: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600D/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1.
- Kohorta D: pacjenci z czerniakiem z mutacją BRAFV600D/E/K/R z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, z wcześniejszą terapią miejscową ukierunkowaną na mózg lub bez takiej terapii i ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 0 lub 1 lub 2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była odpowiedź śródczaszkowa w Kohorcie A, definiowana jako odsetek pacjentów z potwierdzoną odpowiedzią śródczaszkową oceniana przez badacza na podstawie zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) wersja 1.1. Odpowiedź śródczaszkowa oceniana przez badacza w Kohortach B, C i D stanowiła drugorzędowe punkty końcowe badania. Z uwagi na małą wielkość próby znajdującą odzwierciedlenie w szerokich 95% przedziałach ufności, wyniki uzyskane w Kohortach B, C i D należy interpretować z zachowaniem ostrożności. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 10.

Tabela 10 Dane dotyczące skuteczności na podstawie oceny badacza w badaniu COMBI-MB

|   | <b>Populacja wszystkich leczonych pacjentów</b> |                           |                           |                           |
|---|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>Punkty końcowe/<br/>ocena</b>  | <b>Kohorta A<br/>N=76</b>                       | <b>Kohorta B<br/>N=16</b> | <b>Kohorta C<br/>N=16</b> | <b>Kohorta D<br/>N=17</b> |
| <b>Odsetek odpowiedzi śródczaszkowej, % (95 % CI)</b>                     |   |                           |                           |                           |
|   | 59%<br>(47,3; 70,4)                             | 56%<br>(29,9; 80,2)       | 44%<br>(19,8; 70,1)       | 59%<br>(32,9; 81,6)       |
| <b>Czas trwania odpowiedzi śródczaszkowej, mediana, miesiące (95% CI)</b> |   |                           |                           |                           |
|   | 6,5<br>(4,9; 8,6)                               | 7,3<br>(3,6; 12,6)        | 8,3<br>(1,3; 15,0)        | 4,5<br>(2,8; 5,9)         |
| <b>Całkowity odsetek odpowiedzi, % (95% CI)</b>                           |   |                           |                           |                           |
|   | 59%<br>(47,3; 70,4)                             | 56%<br>(29,9; 80,2)       | 44%<br>(19,8; 70,1)       | 65%<br>(38,3; 85,8)       |
| <b>Przeżycie wolne od progresji choroby, mediana, miesiące (95% CI)</b>   |   |                           |                           |                           |
|   | 5,7<br>(5,3; 7,3)                               | 7,2<br>(4,7; 14,6)        | 3,7<br>(1,7; 6,5)         | 5,5<br>(3,7; 11,6)        |
| <b>Przeżycie całkowite, mediana, miesiące (95% CI)</b>                    |   |                           |                           |                           |
|   | 10,8<br>(8,7; 17,9)                             | 24,3<br>(7,9; NR)         | 10,1<br>(4,6; 17,6)       | 11,5<br>(6,8; 22,4)       |

CI = przedział ufności

NR = nie osiągnięto

- Monoterapia dabrafenibem

Skuteczność dabrafenibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600 oceniano w 3 badaniach klinicznych (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] i BRF113710 [BREAK-2]), w tym także u pacjentów z mutacjami BRAF V600E i (lub) V600K.

W badaniach klinicznych tych uczestniczyło w sumie 402 pacjentów z mutacją BRAF V600E oraz 49 pacjentów z mutacją BRAF V600K. Pacjenci z czerniakiem z mutacjami BRAF innymi niż V600E zostali wykluczeni z badania potwierdzającego, a w przypadku pacjentów z mutacją V600K w badaniu klinicznym jednoramiennym, skuteczność okazała się mniejsza niż w przypadku guzów z mutacją V600E.

Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z czerniakiem z mutacjami BRAF V600 innymi niż V600E i V600K. Nie badano skuteczności dabrafenibu u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem kinazy białkowej.

*Pacjenci wcześniej nieleczeni (wyniki badania fazy III [BREAK-3])*

Skuteczność i bezpieczeństwo dabrafenibu oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy III [BREAK 3], porównującym dabrafenib z dakarbazyną (DTIC) u uprzednio nieleczonych pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym, w stadium zaawansowania III) lub przerzutowym (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF V600E. Pacjenci z czerniakiem z mutacjami BRAF innymi niż V600E zostali wykluczeni z badania.

Pierwszorzędownym punktem końcowym tego badania była ocena skuteczności dabrafenibu w porównaniu z DTIC pod względem PFS w ocenie badacza. Pacjentom otrzymującym DTIC można było zmienić leczenie na dabrafenib („cross over”) po niezależnym potwierdzeniu radiograficznym progresji choroby. Charakterystyka wyjściowa była zrównoważona pomiędzy grupami leczenia. 60% pacjentów stanowili mężczyźni, a 99,6% było rasy kaukaskiej; mediana wieku wynosiła 52 lata, a 21% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, u 98,4% określono stan sprawności na 0 lub 1 w skali ECOG, a u 97% występowały przerzuty.

We wstępnie ustalonej analizie danych zgromadzonych do dnia 19 grudnia 2011 roku zaobserwowano istotną poprawę w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, którym był PFS (HR = 0,30; 95% CI: 0,18, 0,51;  $p < 0,0001$ ). Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie głównej oraz analizie post-hoc z dodatkową obserwacją 6-miesięczną są przedstawione w Tabeli 11. Dane dotyczące OS uzyskane z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgromadzonych do dnia 18 grudnia 2012 roku przedstawiono na Rycinie 3.

Tabela 11 Skuteczność u pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie BREAK-3, 25 czerwca 2012 r.)

|                                      | Dane na dzień<br>19 grudnia 2011 r. |                      | Dane na dzień<br>25 czerwca 2012 r. |                        |
|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|------------------------|
|                                      | Dabrafenib<br>N=187                 | DTIC<br>N=63         | Dabrafenib<br>N=187                 | DTIC<br>N=63           |
| Czas przeżycia bez progresji choroby |                                     |                      |                                     |                        |
| Mediana,<br>miesiące (95%<br>CI)     | 5,1 (4,9; 6,9)                      | 2,7 (1,5; 3,2)       | 6,9 (5,2; 9,0)                      | 2,7 (1,5; 3,2)         |
| HR (95% CI)                          | 0,30 (0,18; 0,51)<br>P < 0,0001     |                      | 0,37 (0,24; 0,58)<br>P < 0,0001     |                        |
| Ogólna odpowiedź <sup>a</sup>        |                                     |                      |                                     |                        |
| % (95% CI)                           | 53 (45,5; 60,3)                     | 19 (10,2; 30,9)      | 59 (51,4; 66,0)                     | 24 (14; 36,2)          |
| Czas trwania odpowiedzi              |                                     |                      |                                     |                        |
| Mediana,<br>miesiące (95%<br>CI)     | N=99<br>5,6 (4,8; NR)               | N=12<br>NR (5,0; NR) | N=110<br>8,0 (6,6; 11,5)            | N=15<br>7,6 (5,0; 9,7) |

Skróty: CI: przedział ufności; DTIC: dakarbazyna; HR: współczynnik ryzyka; NR: nieosiągnięta

<sup>a</sup> Zdefiniowana jako potwierdzona odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa.

Do dnia 25 czerwca 2012 roku u 35 pacjentów (55,6%) spośród 63 zrandomizowanych do grupy z DTIC leczenie zmieniono na dabrafenib („cross over”), a progresja choroby lub zgon wystąpiły u 63% pacjentów zrandomizowanych do grupy z dabrafenibem oraz u 79% pacjentów zrandomizowanych do grupy z DTIC. Mediana PFS po zmianie leczenia wyniosła 4,4 miesiąca.

Tabela 12 Dane dotyczące czasu przeżycia z analizy podstawowej oraz analiz post-hoc.

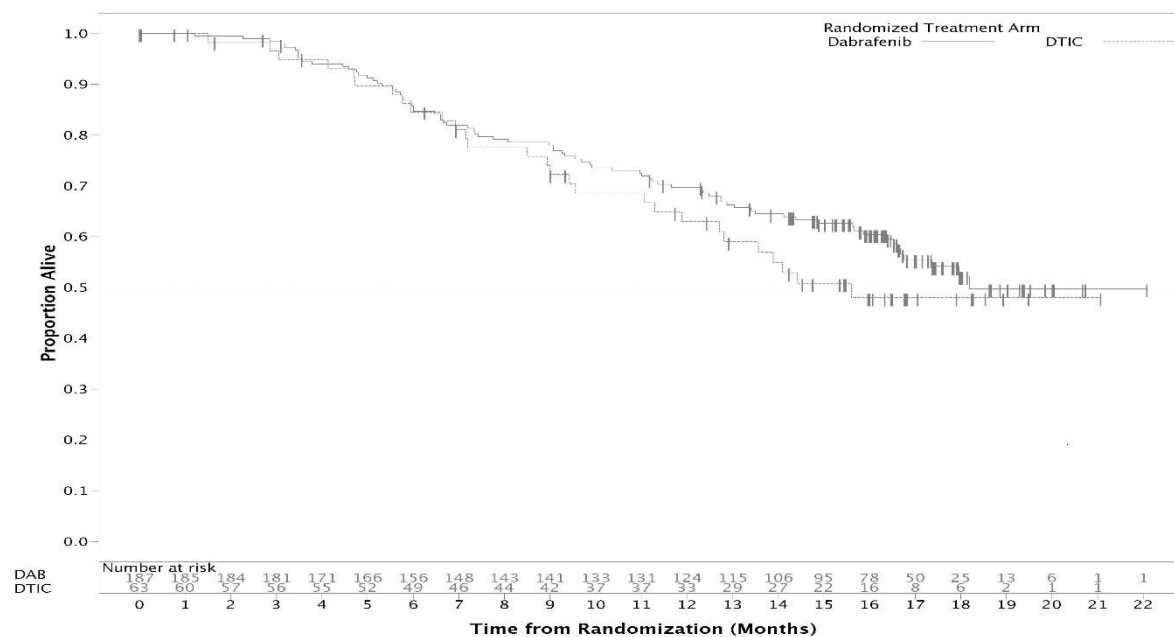
| Data graniczna gromadzenia danych | Leczenie   | Liczba zgonów (%) | Współczynnik ryzyka (95% CI)     |
|-----------------------------------|------------|-------------------|----------------------------------|
| 19 grudnia 2011 r.                | DTIC       | 9 (14%)           | 0,61 (0,25; 1,48) <sup>(a)</sup> |
|                                   | dabrafenib | 21 (11%)          |                                  |
| 25 czerwca 2012 r.                | DTIC       | 21 (33%)          | 0,75 (0,44; 1,29) <sup>(a)</sup> |
|                                   | dabrafenib | 55 (29%)          |                                  |
| 18 grudnia 2012 r.                | DTIC       | 28 (44%)          | 0,76 (0,48; 1,21) <sup>(a)</sup> |
|                                   | dabrafenib | 78 (42%)          |                                  |

<sup>(a)</sup> Nie przerywano gromadzenia danych w chwili zmiany leczenia pacjentów.

Dane dotyczące OS z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgromadzonych do 18 grudnia 2012 roku wykazały, że odsetek chorych żyjących po 12 miesiącach wynosi 63% w grupie z DTIC i 70% w grupie otrzymującej dabrafenib.



Rycina 3 Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (badanie BREAK-3)  
(18 grudnia 2012 r.)



*Pacjenci z przerzutami do mózgu (wyniki badania fazy II [BREAK-MB])*

Badanie BREAK-MB było wieloośrodkowym, otwartym, prowadzonym w dwóch grupach badaniem fazy II mającym na celu ocenę odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym po zastosowaniu dabrafenibu u pacjentów z potwierdzonym histologicznie (w stadium zaawansowania IV) czerniakiem z mutacją BRAF (V600E lub V600K) z przerzutami do mózgu. Pacjentów przydzielano do Kohorty A (pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej miejscowego leczenia z powodu przerzutów do mózgu) lub do Kohorty B (pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej miejscowe leczenie z powodu przerzutów do mózgu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym (wewnątrzczaszkowo, ang. *overall intracranial response rate*, OIRR) w populacji pacjentów z mutacją V600E w ocenie badaczy. Wyniki potwierdzonej OIRR oraz inne wyniki dotyczące skuteczności w ocenie badacza są przedstawione w Tabeli 13.

Tabela 13 Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu (badanie BREAK-MB)

|  | Populacja wszystkich leczonych pacjentów   |  |                     |                      |
|--|--|--|---------------------|----------------------|
|  | BRAF V600E (podstawowa)                    |  | BRAF V600K          |                      |
|  | Kohorta A<br>N=74                          | Kohorta B<br>N=65                          | Kohorta A<br>N=15   | Kohorta B<br>N=18    |
| <b>Ogólny odsetek odpowiedzi w mózgu (wewnątrzczaszkowo), % (95% CI)<sup>a</sup></b>   |  |  |                     |                      |
|  | 39% (28,0; 51,2)<br>P < 0,001 <sup>b</sup> | 31% (19,9; 43,4)<br>P < 0,001 <sup>b</sup> | 7% (0,2; 31,9)      | 22% (6,4; 47,6)      |
| <b>Czas trwania odpowiedzi w mózgu (wewnątrzczaszkowo), mediana, miesiące (95% CI)</b> |  |  |                     |                      |
|  | N=29<br>4,6 (2,8; NR)                      | N=20<br>6,5 (4,6; 6,5)                     | N=1<br>2,9 (NR; NR) | N=4<br>3,8 (NR; NR)  |
| <b>Ogólny odsetek odpowiedzi, % (95% CI)<sup>a</sup></b>                               |  |  |                     |                      |
|  | 38% (26,8; 49,9)                           | 31% (19,9; 43,4)                           | 0 (0; 21,8)         | 28% (9,7; 53,5)      |
| <b>Czas trwania odpowiedzi, mediana, miesiące (95% CI)</b>                             |  |  |                     |                      |
|  | N=28<br>5,1 (3,7; NR)                      | N=20<br>4,6 (4,6; 6,5)                     | Nie dotyczy         | N=5<br>3,1 (2,8; NR) |
| <b>Czasu przeżycia bez progresji, mediana, miesiące (95% CI)</b>                       |  |  |                     |                      |
|  | 3,7 (3,6; 5,0)                             | 3,8 (3,6; 5,5)                             | 1,9 (0,7; 3,7)      | 3,6 (1,8; 5,2)       |
| <b>Przeżycie całkowite, mediana, miesiące (95% CI)</b>                                 |  |  |                     |                      |
| Mediana, miesiące  | 7,6 (5,9; NR)                              | 7,2 (5,9; NR)                              | 3,7 (1,6; 5,2)      | 5,0 (3,5; NR)        |

Skróty: CI: przedział ufności; NR: nieosiągnięta; NA: nie dotyczy

a Potwierdzona odpowiedź.

b Celem tego badania było potwierdzenie bądź odrzucenie hipotezy zerowej  $OIRR \leq 10\%$  (na podstawie wyników historycznych) na rzecz hipotezy alternatywnej  $OIRR \geq 30\%$  u pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600E.

*Pacjenci, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia lub u których co najmniej jedno wcześniejsze leczenie systemowe okazało się nieskuteczne (wyniki badania fazy II [BREAK-2])*

Badanie BRF113710 (BREAK-2) było wieloośrodkowym, prowadzonym w jednej grupie badaniem, do którego włączono 92 pacjentów z przerzutowym czerniakiem (w IV stadium zaawansowania) z potwierdzoną mutacją BRAF V600E lub V600K.

Oceniony przez badacza, w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 6,5 miesiąca, odsetek potwierdzonych odpowiedzi u pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600E (n=76) wynosił 59% (95% CI: 48,2; 70,3), a mediana DoR wynosiła 5,2 miesiąca (95% CI: 3,9; niemożliwe do obliczenia). U pacjentów z przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF V600K (n=16) odsetek odpowiedzi wynosił 13% (95% CI: 0,0; 28,7), a mediana DoR wynosiła 5,3 miesiąca (95% CI: 3,7; 6,8). Choć ograniczona ze względu na niewielką liczbę pacjentów, mediana OS wydaje się być zgodna z danymi uzyskanymi od pacjentów z czerniakami z mutacją BRAF V600E.

### Leczenie adjuwantowe czerniaka w III stadium zaawansowania

#### *Badanie BRF115532 (COMBI-AD)*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionej próbie badaniu III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów ze skórną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600E/K w III stadium zaawansowania (stadium IIIA [przerzuty do węzłów chłonnych >1 mm], IIIB oraz IIIC), po całkowitej resekcji.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę) lub dwa placebo przez okres 12 miesięcy. Warunkiem włączenia do badania była całkowita resekcja czerniaka z radykalną limfadenektomią w ciągu 12 tygodni poprzedzających randomizację. Wcześniejsze stosowanie wszelkiego układowego leczenia przeciwnowotworowego, w tym radioterapii nie było dozwolone. Pacjenci z wcześniejszym nowotworem złośliwym w wywiadzie spełniali kryteria włączenia, o ile choroba nie występowała u nich przez co najmniej 5 lat. Pacjenci z nowotworami złośliwymi z potwierdzoną obecnością aktywujących mutacji RAS nie spełniali kryteriów włączenia. Stratyfikację pacjentów przeprowadzono z uwzględnieniem obecności mutacji BRAF (V600E lub V600K) i stadium zaawansowania choroby przed zabiegiem chirurgicznym (w zależności od podstopnia w ramach III stadium zaawansowania, wskazującego na różny poziom zajęcia węzłów chłonnych oraz wielkość i owrzodzenie guza pierwotnego) korzystając z 7. edycji systemu klasyfikacji czerniaka wg Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC). Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) oceniane przez badacza, definiowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu z dowolnej przyczyny. Radiologicznej oceny guza dokonywano co 3 miesiące przez pierwsze dwa lata, a następnie co 6 miesięcy, do stwierdzenia pierwszego nawrotu choroby. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (OS; najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy), czas bez nawrotów (FFR) i przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS).

Łącznie 870 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy leczenia skojarzonego (n=438) i do grupy placebo (n=432). Większość pacjentów była rasy białej (99%) i płci męskiej (55%), a mediana wieku wyniosła 51 lat (18% pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat). Do badania włączono pacjentów z chorobą o wszystkich podstopniach III stadium zaawansowania przed resekcją; u 18% z tych pacjentów występowało zajęcie węzłów stwierdzone wyłącznie w badaniu mikroskopowym i brak owrzodzenia w guzie pierwotnym. U większości pacjentów występowała mutacja BRAF V600E (91%). W chwili przeprowadzania analizy pierwotnej, mediana czasu trwania obserwacji (od randomizacji do ostatniego kontaktu lub zgonu) wyniosła 2,83 roku w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 2,75 roku w grupie placebo.

Wyniki pierwotnej analizy RFS przedstawiono w Tabeli 14. Badanie wykazało statystycznie znamiennej różnicę w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego RFS występującą między grupami terapeutycznymi, mediana RFS wyniosła 16,6 miesiąca w grupie placebo, a w grupie leczenia skojarzonego nie została jeszcze osiągnięta (HR: 0,47; 95% przedział ufności: (0,39; 0,58);  $p=1,53 \times 10^{-14}$ ). Obserwowana korzyść w odniesieniu do RFS była konsekwentnie wykazywana we wszystkich podgrupach pacjentów, w tym w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, płeć i rasę. Wyniki były również spójne w odniesieniu do czynników stratyfikacji obejmujących stadium choroby i typ mutacji BRAF V600.

Tabela 14 Wyniki dotyczące RFS w ocenie badacza w badaniu BRF115532 (analiza pierwotna badania COMBI-AD)

| Parametr RFS                       | Dabrafenib + Trametynib<br>N=438 | Placebo<br>N=432  |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Liczba zdarzeń, n (%)              | 166 (38%)                        | 248 (57%)         |
| Nawrót                             | 163 (37%)                        | 247 (57%)         |
| Nawrót z przerzutem odległym       | 103 (24%)                        | 133 (31%)         |
| Zgon                               | 3 (<1%)                          | 1 (<1%)           |
| Mediana (miesiące)                 | NE                               | 16,6              |
| (95% CI)                           | (44,5, NE)                       | (12,7, 22,1)      |
| Współczynnik ryzyka <sup>[1]</sup> | 0,47                             |                   |
| (95% CI)                           | (0,39, 0,58)                     |                   |
| wartość p <sup>[2]</sup>           | 1,53×10 <sup>-14</sup>           |                   |
| Wskaźnik 1-roczy (95% CI)          | 0,88 (0,85, 0,91)                | 0,56 (0,51, 0,61) |
| Wskaźnik 2-letni (95% CI)          | 0,67 (0,63, 0,72)                | 0,44 (0,40, 0,49) |
| Wskaźnik 3-letni (95% CI)          | 0,58 (0,54, 0,64)                | 0,39 (0,35, 0,44) |

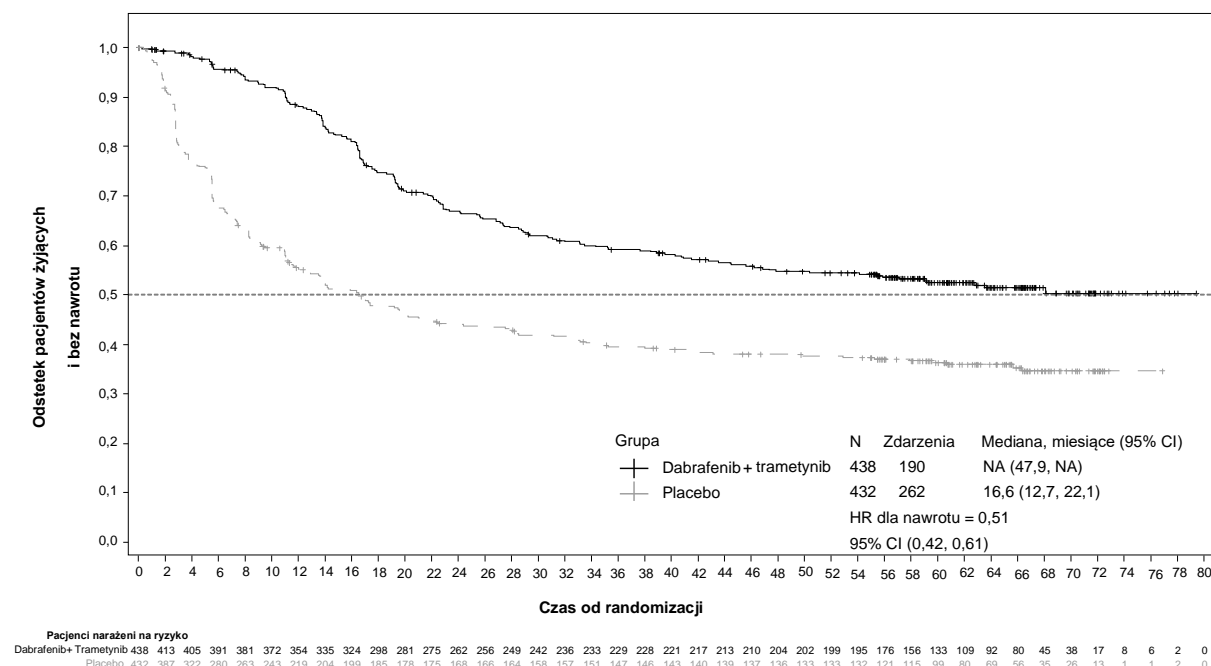
<sup>[1]</sup> Współczynnik ryzyka otrzymywano ze stratyfikowanego modelu Pike'a.

<sup>[2]</sup> Wartość p otrzymywano z dwustronnego stratyfikowanego logarytmicznego testu rang (czynniki stratyfikacji były stadium choroby – IIIA w por. z IIIB w por. z IIIC – i typ mutacji BRAF V600 -V600E w por. z V600K)

NE = niemożliwe do oszacowania

Na podstawie zaktualizowanych danych przy dodatkowej 29 miesięcznej obserwacji w porównaniu do pierwotnej analizy (minimalna 59 miesięczna obserwacja), korzyść w odniesieniu do RFS została utrzymana przy oszacowanym HR wynoszącym 0,51 (95% CI: 0,42, 0,61) (Rycina 4). Odsetek RFS po pięciu latach wyniósł 52% (95% CI: 48, 58) w grupie leczenia skojarzonego w porównaniu z 36% (95% CI: 32, 41) w grupie placebo.

Rycina 4 Krzywe Kaplana-Meiera dla RFS w badaniu BRF115532 (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT), zaktualizowane wyniki)



Na podstawie 153 zdarzeń (60 [14%] w grupie leczenia skojarzonego i 93 [22%] w grupie placebo) odpowiadających 26% uzyskanych danych z całkowitej docelowej liczby 597 zdarzeń OS, szacowany współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79;  $p=0,0006$ ). Wyniki te nie osiągnęły predefiniowanej wartości granicznej dla stwierdzenia znamienności statystycznej w pierwszej analizie okresowej OS (HR=0,50;  $p=0,000019$ ). Szacunki dotyczące przeżycia po 1 roku i 2 latach od randomizacji wyniosły odpowiednio 97% i 91% w grupie leczenia skojarzonego oraz 94% i 83% w grupie placebo.

#### Niedrobnokomórkowy rak płuc (NDRP)

##### Badanie BRF113928

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem badano w wieloośrodkowym, nierandomizowanym, otwartym badaniu II fazy z trzema kohortami, do którego włączono pacjentów z NDRP z mutacją BRAF V600E, w stadium IV. Pierwszorzędowym punktem końcowym był ORR oceniany na podstawie RECIST 1.1 oceniane przez badacza. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały DoR, PFS, OS, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę populacyjną. ORR, DoR i PFS były również oceniane przez Niezależną Komisję Oceniającą w ramach analizy wrażliwości.

Kohorty włączano sekwencyjnie:

- Kohorta A: monoterapia (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę), 84 włączonych pacjentów. 78 pacjentów wcześniej otrzymywało leczenie układowe z powodu rozsianej choroby nowotworowej.
- Kohorta B: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę), 59 włączonych pacjentów. Pięćdziesięciu siedmiu (57) pacjentów otrzymywało wcześniej 1-3 schematy leczenia układowego z powodu rozsianej choroby nowotworowej. Dwóch (2) pacjentów nie otrzymywało wcześniej żadnego leczenia układowego oraz zostali poddani analizie dla pacjentów włączonych do kohorty C.
- Kohorta C: leczenie skojarzone (dabrafenib 150 mg dwa razy na dobę i trametynib 2 mg raz na dobę), 34 włączonych pacjentów. Wszyscy pacjenci otrzymywali produkt leczniczy badany jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu rozsianej choroby nowotworowej.

Wśród łącznej liczby 93 pacjentów włączonych do kohort B i C otrzymujących leczenie skojarzone, większość stanowili pacjenci rasy kaukaskiej (>90%), z podobnym odsetkiem kobiet i mężczyzn (odpowiednio 54% i 46%), a mediana wieku wyniosła 64 lata wśród pacjentów otrzymujących leczenie 2-giego lub wyższego rzutu i 68 lat wśród pacjentów otrzymujących leczenie pierwszego rzutu. U większości pacjentów (94%) włączonych do kohort otrzymujących leczenie skojarzone stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 lub 1. Dwudziestu sześciu (26) pacjentów (28%) nigdy nie paliło tytoniu. U większości pacjentów występował rak niepłaskonabłonkowy. W populacji wcześniej leczonej 38 osób (67%) otrzymało jeden schemat układowego leczenia przeciwnowotworowego z powodu rozsianego nowotworu.

W czasie analizy pierwotnej, pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli ORR oceniany przez badacza, w populacji otrzymującej leczenie pierwszego rzutu wyniósł 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a w populacji wcześniej leczonej 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Wartości te osiągnęły znamienność statystyczną, aby odrzucić hipotezę zerową, że ORR dla dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem w tej populacji z NDRP był mniejszy lub równy 30%. Wyniki ORR ocenione przez IRC były zgodne z oceną badacza. Skuteczność w skojarzeniu z trametynibem była wyższa w pośrednio porównanej monoterapii z dabrafenibem w Kohorcie A. Ostateczną analizę skuteczności przeprowadzoną 5 lat po podaniu ostatniej dawki u pacjenta przedstawiono w Tabeli 15.

Tabela 15 Podsumowanie skuteczności w kohortach otrzymujących leczenie skojarzone, wg oceny badacza i niezależnej oceny radiologicznej

| Punkt końcowy                                   | Analiza                        | Leczenie skojarzone 1-go rzutu<br>n=36 <sup>1</sup>      | Leczenie skojarzone 2-ego rzutu i dalsze<br>n=57 <sup>1</sup> |
|---|--------------------------------|--|---|
| Potwierdzona odpowiedź całkowita n (%) (95% CI) | Przez Badacza<br><br>Przez IRC | 23 (63,9%)<br>(46,2, 79,2)<br>23 (63,9%)<br>(46,2, 79,2) | 38 (68,4%)<br>(54,8, 80,1)<br>36 (63,2%)<br>(49,3, 75,6)      |
| Mediana DoR Miesiące (95% CI)                   | Przez Badacza<br>Przez IRC     | 10,2 (8,3, 15,2)<br>15,2 (7,8, 23,5)                     | 9,8 (6,9, 18,3)<br>12,6 (5,8, 26,2)                           |
| Mediana PFS Miesiące (95% CI)                   | Przez Badacza<br>Przez IRC     | 10,8 (7,0, 14,5)<br>14,6 (7,0, 22,1)                     | 10,2 (6,9, 16,7)<br>8,6 (5,2, 16,8)                           |
| Mediana OS Miesiące (95% CI)                    | -                              | 17,3 (12,3, 40,2)  | 18,2 (14,3, 28,6)   |

<sup>1</sup> Data odcięcia danych: 7 stycznia 2021 r.

#### Wydlużenie odstępu QT

Największe wydłużenie odcinka QTc o > 60 milisekund (ms) zaobserwowano u 3% pacjentów leczonych dabrafenibem (w całej populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa stosowania, w jednym przypadku, stwierdzono wydłużenie > 500 ms). W badaniu III fazy MEK115306 u żadnego z pacjentów leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem nie doszło do największego wydłużenia odcinka QTcB do > 500 ms; QTcB był wydłużony o ponad 60 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym u 1% (3/209) pacjentów. W badaniu klinicznym III fazy MEK116513 u czterech pacjentów (1%) leczonych trametynibem w skojarzeniu z dabrafenibem obserwowano wydłużenie odcinka QTcB 3. stopnia (> 500 ms). U dwóch z tych pacjentów obserwowano wydłużenie odcinka QTcB 3. stopnia (> 500 ms), które jednocześnie było wydłużeniem > 60 ms w porównaniu ze stanem wyjściowym.

Ewentualny wpływ dabrafenibu na wydłużenie odstępu QT oceniano w szczególności temu poświęconym badaniu zmian w odstępie QT pod wpływem wielokrotnych dawek leku. Supraterapeutyczną dawkę 300 mg dabrafenibu podawano dwa razy na dobę 32 pacjentom, u których występował guz z mutacją BRAF V600. Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu dabrafenibu lub jego metabolitów na odstęp QTc.

### Inne badania – analiza postępowania z gorączką

#### *Badanie CPDR001F2301 (COMBI-i) i badanie CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)*

U pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem obserwuje się gorączkę. Pierwsze badania rejestracyjne z leczeniem skojarzonym w nieoperacyjnym lub rozsianym czerniaku (COMBI-d i COMBI-v; N=559 łącznie) oraz w adjuwantowym leczeniu czerniaka (COMBI-AD, N=435) zalecały przerwanie podawania samego dabrafenibu w przypadku wystąpienia gorączki (gorączka  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ). W dwóch kolejnych badaniach w nieoperacyjnym lub rozsianym czerniaku (grupa kontrolna w badaniu COMBI-i, N=264) oraz w adjuwantowym leczeniu czerniaka (COMBI-Aplus, N=552) zalecano przerwanie podawania obu produktów leczniczych, gdy temperatura ciała pacjenta wyniosła  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (COMBI-Aplus) lub po wystąpieniu pierwszego objawu gorączki (COMBI-i; COMBI-Aplus w przypadku nawracającej gorączki). W badaniach COMBI-i i COMBI-Aplus odnotowano mniejszą częstość występowania gorączki stopnia 3/4, gorączki z powikłaniami, hospitalizacji z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych gorączki będących przedmiotem szczególnego monitorowania (AESI), czasu spędzonego w stanie gorączki będącej AESI oraz definitywnego odstawienia obu produktów leczniczych z powodu gorączki jako AESI (to ostatnie tylko w leczeniu adjuwantowym) w porównaniu z badaniami COMBI-d, COMBI-v i COMBI-AD. Badanie COMBI-Aplus osiągnęło swój pierwszorzędowy punkt końcowy o zbiorczym odsetku 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) obejmującym występowanie gorączki stopnia 3/4, hospitalizacji z powodu gorączki lub definitywnego zakończenia leczenia z powodu gorączki w porównaniu z 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) w historycznej grupie kontrolnej (COMBI-AD).

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dabrafenibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w czerniaku oraz nowotworu złośliwego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Dabrafenib jest wchłaniany po podaniu doustnym, a mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 2 godziny po przyjęciu dawki. Średnia bezwzględna biodostępność dabrafenibu przyjmowanego doustnie wynosi 95% (90% CI: 81; 110%). Ekspozycja na dabrafenib ( $C_{\max}$  i AUC) zwiększała się w sposób proporcjonalny do dawki po zastosowaniu pojedynczych dawek od 12 do 300 mg, jednak wzrost ten był mniejszy od proporcjonalnego do dawki po podawaniu leku według schematu dwóch dawek dziennie. Po podaniu dawek wielokrotnych zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji na lek, co prawdopodobnie wynikało z indukowania przez lek własnego metabolizmu. Stosunek średnich skumulowanych wartości AUC w dniu 18./dniu 1. wynosi 0,73. Po podawaniu dawki 150 mg dwa razy na dobę, średnia geometryczna wartość  $C_{\max}$ , AUC (0- $\tau$ ) oraz stężenie przed podaniem kolejnej dawki ( $C_{\tau}$ ) wynosiły odpowiednio 1478 ng/ml, 4341 ng\*h/ml i 26 ng/ml.

Podawanie dabrafenibu z pokarmem zmniejszało biodostępność (wartości  $C_{\max}$  i AUC zmniejszyły się o odpowiednio 51% i 31%), a także opóźniało wchłanianie kapsułek dabrafenibu w porównaniu z sytuacją po przyjęciu leku na czczo.

### Dystrybucja

Dabrafenib wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,7%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym mikrodawek wynosi 46 l.

## Metabolizm

Metabolizm dabrafenibu zachodzi głównie przy udziale CYP2C8 i CYP3A4 z wytworzeniem hydroksydabrafenibu, który jest następnie utleniany przez enzym CYP3A4 z do karboksydabrafenibu. Karboksydabrafenib może ulegać dekarboksylacji w procesie nieenzymatycznym, tworząc demetylodabrafenib. Karboksydabrafenib jest wydalany z żółcią i z moczem. Demetylodabrafenib może również powstawać w jelitach i być ponownie wchłaniany. Demetylodabrafenib jest metabolizowany przez CYP3A4, tworząc metabolity oksydacyjne. Okres półtrwania hydroksydabrafenibu w końcowej fazie eliminacji jest taki sam, jak w przypadku związku macierzystego i wynosi 10 godzin, natomiast okresy półtrwania karboksy- i demetylodabrafenibu są dłuższe (21–22 godziny). Średni stosunek AUC metabolitu do AUC związku macierzystego po podaniu dawek wielokrotnych wynosi 0,9; 11 i 0,7 odpowiednio dla hydroksy- karboksy- i demetylodabrafenibu. Na podstawie ekspozycji, względnej mocy działania oraz właściwości farmakokinetycznych określono, że zarówno hydroksy-, jak i demetylodabrafenib mogą przyczyniać się do aktywności klinicznej dabrafenibu, podczas gdy aktywność karboksydabrafenibu jest prawdopodobnie nieistotna.

## Ocena potencjalnych interakcji lekowych w warunkach *in vitro*

Dabrafenib jest substratem dla ludzkiej glikoproteiny P (Pgp) oraz dla ludzkiego białka BCRP w warunkach *in vitro*. Białka transportujące te mają jednak minimalny wpływ na biodostępność i eliminację dabrafenibu, a ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych z inhibitorami Pgp lub BCRP jest niskie. Nie wykazano, aby dabrafenib lub jego 3 główne metabolity były inhibitorami Pgp w warunkach *in vitro*.

Chociaż dabrafenib i jego metabolity, hydroksydabrafenib, karboksydabrafenib i demetylodabrafenib były inhibitorami ludzkiego nośnika anionów organicznych (OAT) 1 i OAT3 w warunkach *in vitro* i stwierdzono, że dabrafenib i jego demetylo-metabolit są inhibitorami nośnika kationów organicznych 2 (OCT2) w warunkach *in vitro*, ryzyko interakcji lekowych dla tych nośników jest minimalne biorąc pod uwagę ekspozycję kliniczną na dabrafenib i jego metabolity.

## Eliminacja

Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po dożylnym podaniu mikrodawek wynosi 2,6 godziny. Okres półtrwania dabrafenibu w końcowej fazie eliminacji po podaniu doustnej dawki pojedynczej wynosi 8 godzin z powodu ograniczonej absorpcji eliminacji po podaniu doustnym (farmakokinetyka typu „flip-flop”). Klirens osoczowy po podaniu dożylnym wynosi 12 l/godz.

Po doustnym podaniu leku główną drogą eliminacji dabrafenibu jest metabolizm zachodzący przy udziale enzymów CYP3A4 i CYP2C8. Materiał związany z dabrafenibem jest wydalany głównie z kałem, przy czym 71% dawki doustnej odzyskano w kale; 23% dawki odzyskiwano w moczu, wyłącznie w postaci metabolitów.

## Szczególne populacje pacjentów

### Zaburzenia czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazuje, że niewielkie zwiększenie stężenia bilirubiny i (lub) aktywności AspAT (na podstawie klasyfikacji National Cancer Institute [NCI]) nie ma istotnego wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Ponadto łagodne zaburzenia czynności wątroby ze zwiększeniem stężenia bilirubiny i aktywności AspAT nie mają istotnego wpływu na stężenia metabolitów dabrafenibu w osoczu. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm wątrobowy i wydzielanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji dabrafenibu i jego metabolitów, należy zachować ostrożność podczas podawania tego leku pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).



#### Zaburzenia czynności nerek

Analiza farmakokinetyki w populacji sugeruje, że łagodne zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym. Choć dane dotyczące umiarkowanych zaburzeń czynności nerek są ograniczone, dane te mogą wskazywać na niewystępowanie efektu istotnego klinicznie. Nie ma dostępnych danych na temat pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę dabrafenibu. Wiek powyżej 75 lat był istotnym czynnikiem predykcijnym stężenia karboksy- i demetylodabrafenibu w osoczu związanego z ekspozycją na lek większą o 40% u pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat, w porównaniu z pacjentami w wieku  $< 75$  lat.

#### Masa ciała i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć i masa ciała mają wpływ na klirens dabrafenibu po podaniu doustnym; masa ciała miała również wpływ na objętość dystrybucji po podaniu doustnym, jak też na klirens dystrybucyjny. Tych różnic farmakokinetycznych nie uznano za istotne klinicznie.

#### Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała brak istotnych różnic w farmakokinetyce dabrafenibu pomiędzy pacjentami rasy żółtej a pacjentami rasy kaukaskiej. Nie ma dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu innych ras na farmakokinetykę dabrafenibu.

#### Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę dabrafenibu u pacjentów pediatrycznych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań działania rakotwórczego dabrafenibu. Dabrafenib nie wykazywał działań mutagennych ani klastogennych w badaniach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i hodowanych komórkach ssaków, jak też *in vivo* w teście mikrojądrowym u gryzoni.

W połączonych badaniach oceniających płodność samic oraz wczesny rozwój zarodka i płodu prowadzonych na szczurach, liczba ciałek żółtych w jajnikach była zredukowana u ciężarnych samic otrzymujących dawkę 300 mg/kg/dobę (ekspozycja około 3-krotnie większa od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC), lecz nie zaobserwowano wpływu na cykl estrogenowy, krycie ani na wskaźniki płodności. Po zastosowaniu dawki 300 mg/kg/dobę zaobserwowano toksyczność rozwojową, w tym śmierć zarodków i wady przegrody międzykomorowej oraz różnice w kształcie grasicy, a po zastosowaniu dawek  $\geq 20$  mg/kg/dobę (ekspozycja  $\geq 0,5$  razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) zaobserwowano opóźnienie rozwoju kośćca i zmniejszenie masy ciała płodu.

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ dabrafenibu na płodność samców. W badaniach z zastosowaniem dawek wielokrotnych zaobserwowano jednak zmiany zwyrodnieniowe/zmniejszenie ilości tkanki w jądrach u szczurów i psów (ekspozycja  $\geq 0,2$  razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC). Zmiany w jądrach u szczurów i psów utrzymywały się po 4 tygodniach od odstawienia leku (patrz punkt 4.6).

U psów zaobserwowano wpływ na układ krążenia, w tym zmiany zwyrodnieniowe lub martwicę tętnic wieńcowych i (lub) krwotoki, przerost lub krwawienie do zastawek przedsionkowo-komorowych w sercu, a także proliferację włókniisto-naczyniową w przedsionku (przy ekspozycji  $\geq 2$  razy niż ekspozycja kliniczna na podstawie AUC). U myszy zaobserwowano tętnicze i (lub) okołonaczyniowe ogniskowe stany zapalne różnych tkanek, a u szczurów obserwowano zwiększoną częstość występowania zmian zwyrodnieniowych tętnicy wątrobowej oraz spontaniczne zmiany zwyrodnieniowe w kardiomiocytach ze stanem zapalnym (samoistna kardiomiopatia) (przy ekspozycji  $\geq 0,5$  i  $0,6$  razy od ekspozycji klinicznej odpowiednio dla myszy i szczurów). U myszy zaobserwowano wpływ na wątrobę, w tym martwicę i zapalenie wątroby (przy ekspozycji  $\geq 0,6$  razy od ekspozycji klinicznej). U kilku psów po zastosowaniu dawek  $\geq 20$  mg/kg/dobę (ekspozycja  $\geq 9$  razy od ekspozycji klinicznej u ludzi na podstawie AUC) zaobserwowano oskrzelowo-pęcherzykowe zapalenie płuc, które było związane ze spłyceniem i (lub) utrudnieniem oddychania.

Po podaniu dabrafenibu psom i szczurom obserwowano odwracalne działania hematologiczne. W badaniach trwających do 13 tygodni zaobserwowano zmniejszenie liczby retikulocytów i (lub) masy erytrocytów u psów i szczurów (przy ekspozycji, odpowiednio,  $\geq 10$  i  $1,4$  razy od ekspozycji klinicznej).

W badaniach toksyczności u młodych szczurów zaobserwowano wpływ na wzrost (skrócenie kości długich), działania nefrotoksyczne (złogi cewkowe, zwiększona częstość torbieli korowych i bazofilia cewkowa, a także odwracalne podwyższenie poziomu mocznika i (lub) kreatyniny) oraz toksyczny wpływ na jądra (zmiany zwyrodnieniowe i poszerzenie kanalików) (po ekspozycji  $\geq 0,2$  raza od ekspozycji klinicznej u osób dorosłych na podstawie AUC).

Dabrafenib wykazywał działanie fototoksyczne *in vitro* w teście wychwyty czerwieni neutralnej (NRU) przez fibroblasty mysie 3T3 oraz *in vivo* po podaniu dawek  $\geq 100$  mg/kg mc. ( $>44$  razy od ekspozycji klinicznej na podstawie  $C_{max}$ ) w badaniu działania fototoksycznego po doustnym podaniu leku nieowłosionym myszom.

#### Skojarzenie z trametynibem

W badaniu prowadzonym na psach, w którym trametynib i dabrafenib podawano w skojarzeniu przez 4 tygodnie, obserwowano objawy toksycznego wpływu na przewód pokarmowy i zmniejszoną liczbę limfocytów w grasicy przy mniejszej ekspozycji na lek niż ekspozycja u psów otrzymujących sam trametynib. Natomiast inne objawy toksyczności były podobne jak te obserwowane w porównawczych badaniach z monoterapią.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokryształiczna  
Magnezu stearynian  
Dwutlenek krzemu koloidalny

#### Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Hypromeloza (E464)

#### Tusz:

Żelaza tlenek czarny (E172)  
Szelak  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres trwałości**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Nieprzezroczyste, białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką i silikonowym żelem osuszającym.

Każda butelka zawiera 28 albo 120 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

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

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 maja 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Słowenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norymberga  
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde  
dabrafenib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera mezylan dabrafenibu w ilości odpowiadającej 50 mg dabrafenibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

28 kapsułek  
120 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Opakowanie zawiera środek osuszający, nie należy go wyjmować ani połykać.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

tafinlar 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tafinlar 50 mg kapsułki  
dabrafenib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera mezylan dabrafenibu w ilości odpowiadającej 50 mg dabrafenibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

28 kapsułek  
120 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| EU/1/13/865/001 | 28 kapsułek  |
| EU/1/13/865/002 | 120 kapsułek |

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde  
dabrafenib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera mezylan dabrafenibu w ilości odpowiadającej 75 mg dabrafenibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

28 kapsułek  
120 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Opakowanie zawiera środek osuszający, nie należy go wyjmować ani połykać.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

tafinlar 75 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA NA BUTELCE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tafinlar 75 mg kapsułki  
dabrafenib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera mezylan dabrafenibu w ilości odpowiadającej 75 mg dabrafenibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Kapsułka twarda

28 kapsułek  
120 kapsułek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**



**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| EU/1/13/865/003 | 28 kapsułek  |
| EU/1/13/865/004 | 120 kapsułek |

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Tafinlar 50 mg kapsułki twarde**

**Tafinlar 75 mg kapsułki twarde**

dabrafenib

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniарce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tafinlar i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tafinlar
3. Jak stosować lek Tafinlar
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tafinlar
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tafinlar i w jakim celu się go stosuje

Lek Tafinlar zawiera jako substancję czynną dabrafenib. Jest on stosowany sam lub razem z innym lekiem, zawierającym trametynib w leczeniu dorosłych pacjentów z rodzajem nowotworu skóry zwanym czerniakiem, który rozprzestrzenił się do innych części ciała lub nie można go usunąć operacyjnie. Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem jest również stosowany w leczeniu pewnego rodzaju raka płuca zwanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP).

Lek Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem jest także stosowany w zapobieganiu nawrotowi czerniaka po jego chirurgicznym usunięciu.

Oba nowotwory złośliwe posiadają określoną zmianę (mutację) genu zwanego BRAF w pozycji V600. Ta mutacja genu mogła spowodować rozwój nowotworu. Ten lek oddziałuje na białka wytworzone z udziałem zmutowanego genu BRAF i spowalnia lub hamuje rozwój nowotworu.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tafinlar

Tafinlar powinien być stosowany wyłącznie w leczeniu czerniaka i NDRP z mutacją BRAF. Z tego względu, przed rozpoczęciem leczenia lekarz przeprowadzi badania w celu wykrycia tej mutacji.

Jeśli lekarz prowadzący zdecyduje o podaniu pacjentowi leczenia łączonego lekiem Tafinlar i trametynibem, **należy uważnie przeczytać ulotkę dołączoną do trametynibu oraz tę ulotkę.**

W razie jakichkolwiek dalszych pytań związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

### **Kiedy nie stosować leku Tafilnar**

- **jeśli pacjent ma uczulenie** na dabrafenib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). **Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli powyższa sytuacja dotyczy pacjenta.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Tafilnar należy omówić to z lekarzem. Lekarz musi wiedzieć, jeśli:

- pacjent ma **chorobę wątroby**
- pacjent ma lub miał kiedykolwiek **chorobę nerek**.  
Lekarz może pobrać krew w celu monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia lekiem Tafilnar, jeśli
- **pacjent miał nowotwór inny niż czerniak lub NDRP**, ponieważ zastosowanie leku Tafilnar może zwiększyć ryzyko rozwoju innych nowotworów zlokalizowanych w skórze lub w miejscu innym niż skóra.

**Przed przyjęciem leku Tafilnar w skojarzeniu z trametynibem** należy podać lekarzowi następujące informacje, jeśli:

- u pacjenta występują problemy z sercem takie jak niewydolność serca lub problemy dotyczące rytmu serca.
- u pacjenta występują choroby oczu, w tym niedrożność żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność żył siatkówki) lub obrzęk oka, który mógł być spowodowany zablokowaniem odpływu płynów (chorioretinopatia).
- u pacjenta występują choroby płuc lub problemy z oddychaniem, w tym trudności w oddychaniu, którym często towarzyszy suchy kaszel, duszność i uczucie zmęczenia.
- u pacjenta występują lub występowały jakiegokolwiek zaburzenia żołądkowo-jelitowe takie jak zapalenie uchyłków (zapalenie kieszonek znajdujących się w okrężnicy) lub przerzuty do przewodu pokarmowego.

**Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

### **Objawy, na które należy zwrócić uwagę**

U niektórych pacjentów przyjmujących Tafilnar występują inne objawy, które mogą być ciężkie. Pacjent musi wiedzieć o ważnych objawach, na które należy zwrócić uwagę w trakcie stosowania tego leku. Niektóre z tych objawów (krwawienie, gorączka, zmiany skórne i problemy z oczami) są pokrótce opisane w tym punkcie, jednak bardziej szczegółowe informacje zamieszczone są w punkcie 4, „Możliwe działania niepożądane”.

### **Krwawienie**

Przyjmowanie leku Tafilnar razem z trametynibem może powodować poważne krwawienie, w tym krwawienie do mózgu, do układu pokarmowego (na przykład w obrębie żołądka, odbytu lub jelit), do płuc i do innych narządów i może prowadzić do śmierci. Objawy krwawienia obejmują:

- ból głowy, zawroty głowy lub uczucie osłabienia
- obecność krwi w kale lub czarne stolce
- obecność krwi w moczu
- ból brzucha
- kaszel / krwawe wymioty

**Należy jak najszybciej poinformować lekarza**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

### **Gorączka**

Przyjmowanie leku Tafinlar lub w skojarzenia leku Tafinlar z trametynibem może spowodować gorączkę, chociaż jest ona bardziej prawdopodobna w przypadku leczenia skojarzonego (patrz także punkt 4). W niektórych przypadkach u osób z gorączką może wystąpić niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy lub inne objawy.

W razie wystąpienia temperatury ciała większej niż 38°C lub przeczucia nadchodzącej gorączki w trakcie stosowania tego leku, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

### **Choroby serca**

Tafinlar może powodować zaburzenia pracy serca lub nasilać istniejące choroby serca (patrz także „Choroby serca” w punkcie 4) u pacjentów stosujących Tafinlar razem z trametynibem.

**Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma zaburzenia pracy serca.** Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia lekiem Tafinlar razem z trametynibem lekarz przeprowadzi badania, aby sprawdzić, czy serce pacjenta pracuje prawidłowo. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma wrażenie: kołatania, przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca lub odczuwa zawroty głowy, zmęczenie, oszołomienie, skrócenie oddechu lub ma obrzęki nóg. Jeśli to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lub odstawieniu leku.

### **Zmiany na skórze mogące wskazywać na wystąpienie nowego raka skóry**

Lekarz zbada skórę pacjenta przed rozpoczęciem stosowania tego leku i będzie to robił regularnie w trakcie leczenia. **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi** w razie zauważenia jakichkolwiek zmian skórnych w trakcie stosowania tego leku lub po zakończeniu leczenia (patrz także punkt 4).

### **Problemy z oczami**

**Lekarz powinien zbadać oczy pacjenta w trakcie stosowania tego leku.**

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi** w razie wystąpienia zaczerwienienia i podrażnienia oczu, niewyraźnego widzenia, bólu oka lub innych zmian widzenia w trakcie leczenia (patrz także punkt 4). Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem może wywoływać problemy z oczami, w tym ślepotę. Lek Tafinlar nie jest zalecany, jeśli pacjent miał kiedykolwiek zator żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi w razie wystąpienia następujących objawów podczas leczenia: niewyraźnego widzenia, utraty wzroku lub innych zmian widzenia, kolorowych punktów w polu widzenia lub efektu halo (widzenie niewyraźnych obwódek wokół przedmiotów). Jeśli to konieczne, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia lub odstawieniu leku.

➔ **Należy zapoznać się z informacją dotyczącą gorączki, zmian skórnych i problemów z oczami zawartymi w punkcie 4 tej ulotki. Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.**

### **Problemy z wątrobą**

Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem może powodować problemy z wątrobą, które mogą przekształcić się w poważne choroby takie jak zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby, co może być śmiertelnie niebezpieczne. Lekarz będzie okresowo monitorował stan pacjenta. Do objawów świadczących o możliwych zaburzeniach czynności wątroby należą:

- utrata apetytu
- nudności
- wymioty
- ból brzucha
- żółte zabarwienie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka)
- ciemne zabarwienie moczu
- swędzenie skóry

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**

### ***Ból mięśni***

Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem może powodować rozpad mięśni (rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych). **Należy** jak najszybciej **powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

- ból mięśni
- ciemne zabarwienie moczu spowodowane uszkodzeniem nerek

W razie konieczności lekarz może zdecydować o okresowym lub trwałym przerwaniu leczenia.

### ***Perforacja żołądka lub jelit***

Przyjmowanie leku Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem może zwiększyć ryzyko powstania perforacji w ścianie jelita. **Należy** jak najszybciej **poinformować lekarza prowadzącego**, jeśli u pacjenta wystąpi silny ból brzucha.

### ***Ciężkie reakcje skórne***

U osób przyjmujących lek Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych. Jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek zmiany skórne, należy natychmiast powiedzieć lekarzowi (objawy, na które należy zwrócić uwagę, patrz punkt 4).

### ***Choroba zapalna obejmująca przede wszystkim skórę, płuca, oczy i węzły chłonne***

Choroba zapalna obejmująca przede wszystkim skórę, płuca, oczy i węzły chłonne (sarkoidoza). Często objawami sarkoidozy mogą być: kaszel, duszności, obrzęk węzłów chłonnych, zaburzenia widzenia, gorączkę, zmęczenie, ból i obrzęk stawów oraz pojawienie się na skórze guzków wrażliwych na dotyk. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

### ***Zaburzenia układu immunologicznego***

Tafinlar w skojarzeniu z trametynibem może rzadko powodować chorobę (limfohistiocytozę hemofagocytarną czyli HLH), w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, zwanych histiocytami i limfocytami. Objawy choroby mogą obejmować powiększoną wątrobę i (lub) śledzionę, wysypkę skórą, powiększone węzły chłonne, trudności z oddychaniem, łatwe powstawanie siniaków, zaburzenia czynności nerek i problemy z sercem. Jeśli u pacjenta wystąpi wiele z objawów takich, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

### ***Dzieci i młodzież***

Tafinlar nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku Tafinlar u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie są znane.

## Lek Tafilnar a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty.

Niektóre leki mogą mieć wpływ na działanie leku Tafilnar lub zwiększać ryzyko działań niepożądanych. Tafilnar może również wpływać na działanie niektórych leków. Należą do nich:

- **środki kontroli urodzeń** (*środki antykoncepcyjne*) zawierające hormony w postaci tabletek, wstrzyknięć lub plastrów
- warfaryna i acenokumarol, leki stosowane **do rozrzedzania krwi**
- digoksyna, stosowana w leczeniu **chorób serca**
- leki stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**, takie jak ketokonazol, worykonazol i pozakonazol
- niektóre leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, stosowanych w leczeniu **wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**, takie jak diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina lub werapamil
- leki stosowane w leczeniu **raka**, takie jak kabazytaksel
- niektóre leki stosowane w celu **zmniejszenia stężenia tłuszczów (lipidów)** we krwi, takie jak gemfibrozyl
- niektóre leki stosowane w leczeniu pewnych **zaburzeń psychicznych**, takie jak haloperydol
- niektóre **antybiotyki**, takie jak klarytromycyna, doksycyklina i telitromycyna
- niektóre leki stosowane w leczeniu **gruźlicy**, takie jak ryfampicyna
- niektóre leki zmniejszające stężenie **cholesterolu** we krwi, takie jak atorwastatyna i symwastatyna
- niektóre leki **immunosupresyjne**, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus
- niektóre **leki przeciwzapalne**, takie jak deksametazon i metyloprednizolon
- niektóre leki stosowane w leczeniu **zakażenia HIV**, takie jak rytonawir, amprenawir, indynawir, darunawir, delawirdyna, efawirenz, fozamprenawir, lopinawir, nelfinawir, sakwinawir i atazanawir
- niektóre leki **uśmierzające ból**, takie jak fentanyl i metadon
- niektóre leki stosowane w leczeniu napadów drgawkowych (**padaczki**), takie jak fenytoina, fenobarbital, prymidon, kwas walproinowy lub karbamazepina
- leki **przeciwdepresyjne**, takie jak nefazodon i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

➔ Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki.

Pacjent powinien mieć ze sobą listę leków, które przyjmuje, by móc ją pokazać lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

## Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

### Lek Tafilnar nie jest zalecany w czasie ciąży.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Tafilnar nie jest zalecany w czasie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Tafilnar oraz przez co najmniej 2 tygodnie po zakończeniu leczenia oraz przez co najmniej 16 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki trametynibu, w przypadku skojarzonego leczenia trametynibem i lekiem Tafilnar.
- Środki antykoncepcyjne zawierające hormony (takie jak tabletki, wstrzyknięcia lub plastry) mogą nie być skuteczne podczas przyjmowania leku Tafilnar lub leczenia skojarzonego (Tafilnar z trametynibem). Pacjentka powinna stosować inną skuteczną metodę antykoncepcji w celu niezajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego leku, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

### **Lek Tafilnar nie jest zalecany w czasie karmienia piersią.**

Nie wiadomo, czy składniki tego leku przenikają do mleka matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Pacjentka razem z lekarzem zdecydują, czy pacjentka będzie przyjmować lek, czy karmić piersią.

### **Wpływ na płodność mężczyzn i kobiet**

Badania na zwierzętach wykazały, że substancja czynna leku, dabrafenib, może trwale zmniejszyć płodność mężczyzn. Ponadto, mężczyźni przyjmujący Tafilnar mogą podczas leczenia mieć zmniejszoną liczbę plemników w nasieniu i stan ten może nie powrócić do normy po zakończeniu leczenia tym lekiem.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Tafilnar, należy porozmawiać z lekarzem o możliwościach zwiększenia prawdopodobieństwa posiadania dzieci w przyszłości.

*Przyjmowanie leku Tafilnar z trametynibem:* trametynib może zaburzać płodność zarówno u kobiet, jak i mężczyzn.

Jeśli pacjent ma jakiegokolwiek inne pytania dotyczące wpływu tego leku na liczbę plemników, powinien zapytać o to lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Tafilnar może mieć działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, jeśli pacjent ma kłopoty z widzeniem, odczuwa zmęczenie lub osłabienie lub ma obniżoną energię.

Opisy tych działań zamieszczone są punktach 2 i 4.

W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zarówno choroba, jej objawy i leczenie mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **3. Jak stosować lek Tafilnar**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Jaką dawkę należy przyjmować**

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tafilnar stosowanego jako jedyny lek lub razem z trametynibem to dwie kapsułki po 75 mg dwa razy na dobę (co odpowiada dawce dobowej 300 mg). Zalecana dawka trametynibu stosowanego w skojarzeniu z lekiem Tafilnar wynosi 2 mg raz na dobę.

Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Tafilnar jest również dostępny w kapsułkach po 50 mg, w razie zalecenia zmniejszenia dawki.

**Nie należy przyjmować większej dawki leku Tafilnar, niż zalecana,** ponieważ może to zwiększyć ryzyko działań niepożądanych.

### **Jak przyjmować**

Kapsułki należy połączyć w całości, popijając wodą, jedną po drugiej.

Kapsułek nie należy żuć ani rozkruszać, ponieważ w przeciwnym razie przestaną działać.

Lek Tafilnar należy przyjmować dwa razy dziennie, na pusty żołądek. Oznacza to, że

- po przyjęciu leku Tafilnar, należy odczekać **co najmniej 1 godzinę** przed posiłkiem
- lub, po jedzeniu, należy odczekać **co najmniej 2 godziny** przed przyjęciem leku Tafilnar.



Lek Tafilnar należy przyjmować rano i wieczorem, zachowując około 12-godzinną przerwę między dawkami. Dawki poranną i wieczorną należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Zwiększy to prawdopodobieństwo pamiętania o przyjmowaniu kapsułek.

Nie przyjmować jednocześnie porannej i wieczornej dawki leku Tafilnar.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tafilnar**

W razie zastosowania zbyt dużej liczby kapsułek leku Tafilnar, **należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady**. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Tafilnar oraz tę ulotkę.

#### **Pominięcie zastosowania leku Tafilnar**

Jeśli opóźnienie w przyjęciu dawki jest mniejsze niż 6 godzin, należy ją przyjąć najszybciej, jak to możliwe.

Jeśli opóźnienie w przyjęciu dawki jest większe niż 6 godzin, należy pominąć tę dawkę i przyjąć kolejną o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować przyjmowanie kapsułek o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Tafilnar**

Lek Tafilnar należy przyjmować tak długo, jak zaleci to lekarz. Nie należy przerywać stosowania, chyba że zaleci to lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **Jak stosować Tafilnar razem z trametynibem**

- Tafilnar należy przyjmować razem z trametynibem ściśle według zaleceń lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty. Nie należy zmieniać dawkowania ani przerywać stosowania leku Tafilnar lub trametynibu, chyba, że tak zalecił lekarz, pielęgniarka lub farmaceuta.
- **Tafilnar** należy przyjmować **dwa razy na dobę**, a **trametynib** należy przyjmować **raz na dobę**. Dobrze jest przyjmować oba te leki o tej samej porze każdego dnia. Odstęp między dawkami leku Tafilnar powinien wynosić około 12 godzin. Trametynib podawany w skojarzeniu z Tafilnar należy przyjmować **albo** z poranną dawką leku Tafilnar, **albo** z wieczorną dawką leku Tafilnar.
- Tafilnar i trametynib należy przyjmować na czczo, co najmniej na jedną godzinę przed lub dwie godziny po posiłku. Lek należy przyjmować w całości, popijając całą szklanką wody.
- W przypadku pominięcia dawki leku Tafilnar lub trametynibu należy przyjąć je tuż po uświadomieniu sobie tego faktu: Nie należy uzupełniać pominiętych dawek, ale przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze zwykłym schematem dawkowania:
  - Jeśli do kolejnej wyznaczonej dawki leku Tafilnar przyjmowanego dwa razy na dobę pozostało mniej niż 6 godzin.
  - Jeśli do kolejnej wyznaczonej dawki trametynibu przyjmowanego raz na dobę pozostało mniej niż 12 godzin.
- Jeśli pacjent przyjmie zbyt dużą ilość leku Tafilnar i trametynibu, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą. O ile to możliwe, należy zabrać ze sobą kapsułki Tafilnar i tabletki trametynibu. W miarę możliwości należy pokazać opakowanie i ulotki leku Tafilnar i trametynibu.
- Jeśli u pacjenta wystąpią działania niepożądane, lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku Tafilnar i (lub) trametynibu. Dawki leku Tafilnar i trametynibu należy przyjmować dokładnie według zaleceń lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### *Możliwe ciężkie działania niepożądane*

###### *Krwawienia*

Przyjmowanie leku Tafilnar skojarzone z trametynibem może wywoływać ciężkie krwawienia, szczególnie w obrębie mózgu. Należy natychmiast skontaktować się lekarzem lub pielęgniarzką w celu uzyskania pomocy medycznej w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów krwawienia, w tym:

- bólów głowy, zawrotów głowy lub osłabienia
- odkrztuszania krwi lub zakrzepów
- wymiotów zawierających krew lub przypominających fusy kawowe
- czerwonych lub czarnych stolców przypominających smołę

###### *Gorączka*

Przyjmowanie leku Tafilnar może wywołać gorączkę u więcej niż 1 na 10 pacjentów. **W razie wystąpienia gorączki (temperatura 38°C lub wyższa) lub przeczucia nadchodzącej gorączki w czasie przyjmowania tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.** Przeprowadzą oni badania w celu wykrycia innej przyczyny gorączki i zastosują odpowiednie leczenie.

U niektórych pacjentów z gorączką mogą wystąpić niskie ciśnienie krwi i zawroty głowy. Jeśli gorączka jest nasiloną, lekarz może zalecić przerwanie stosowania leku Tafilnar lub leku Tafilnar i trametynibu podczas leczenia jej innymi lekami. Po opanowaniu gorączki, lekarz może zalecić ponowne rozpoczęcie leczenia lekiem Tafilnar.

###### *Choroby serca*

Przyjmowanie leku Tafilnar skojarzone z trametynibem może wpływać na to, jak skutecznie serce pompuje krew. Działanie to może wystąpić częściej u pacjentów z chorobami serca. W trakcie stosowania leku Tafilnar w skojarzeniu z trametynibem, pacjent będzie badany w celu stwierdzenia jakichkolwiek problemów z sercem. Objawy chorób serca obejmują:

- uczucie kołatania, przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca
- zawroty głowy
- zmęczenie
- uczucie oszołomienia
- skrócenie oddechu
- obrzęk nóg

**W razie wystąpienia tych objawów po raz pierwszy lub ich nasilenia, należy jak najszybciej powiedzieć o tym lekarzowi.**

###### *Zmiany skórne*

U osób przyjmujących Tafilnar w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano ciężkie reakcje skórne (częstość nieznana). W razie zaobserwowania następujących zmian:

- czerwonych plam na tułowi, o kształcie okrągłym lub przypominającym tarczę strzelniczą, z pęcherzami w centralnej części zmiany. Te ciężkie wysypki skórne mogą być poprzedzone gorączką lub objawami grypopodobnymi (zespół Stevensa-Johnsona).
  - rozległej wysypki, gorączki i powiększonych węzłów chłonnych (zespół DRESS lub zespół nadwrażliwości lekowej).
- ➔ **należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast zgłosić się po pomoc medyczną.**

U pacjentów przyjmujących Tafilnar często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów) może wystąpić inny rodzaj nowotworu skóry zwany *rakiem kolczystokomórkowym skóry*. U innych pacjentów może wystąpić rodzaj raka skóry zwany *rakiem podstawnokomórkowym*. Zwykle te zmiany skórne są miejscowe, mogą być usunięte operacyjnie i leczenie lekiem Tafilnar może być kontynuowane bez przerwania.

Niektórzy pacjenci przyjmujący Tafenlar mogą także zauważyć pojawienie się nowych ognisk czerniaka. Zmiany te są zwykle usuwane chirurgicznie i leczenie lekiem Tafenlar może być kontynuowane bez przerywania.

Lekarz zbada skórę przed rozpoczęciem stosowania leku Tafenlar, i będzie to robił co 1 miesiąc w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Ma to na celu wykrycie jakichkolwiek nowych nowotworów skóry.

Lekarz zbada również głowę, szyję, jamę ustną oraz węzły chłonne pacjenta i będzie regularnie wykonywał badanie klatki piersiowej i jamy brzusznej (zwane tomografią komputerową). Mogą też być wykonane badania krwi. Badania te mają na celu stwierdzenie, czy u pacjenta wystąpił jakikolwiek inny nowotwór, w tym rak kolczystokomórkowy. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zalecane są również badanie miednicy mniejszej (u kobiet) i badanie odbytu.

Należy regularnie badać skórę podczas przyjmowania leku Tafenlar

W razie zauważenia któregoś z wymienionych:

- nowej narośli
  - owrzodzenia skóry lub czerwonego guza, który krwawi i się nie goi
  - zmiana wielkości lub koloru znamienia
- ➔ **Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki** w razie wystąpienia któregoś z tych objawów - zarówno po raz pierwszy lub w razie ich nasilenia.

Przyjmowanie leku Tafenlar skojarzone z trametynibem może wywoływać **reakcje skórne (wysypkę)**. **Należy powiedzieć lekarzowi** w razie wystąpienia wysypki skórnej podczas przyjmowania leku Tafenlar w skojarzeniu z trametynibem.

#### *Problemy z oczami*

U pacjentów przyjmujących Tafenlar w monoterapii niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów) może wystąpić schorzenie oka zwane zapaleniem błony naczyniowej, które może popsuć wzrok, jeśli pozostanie nieleczone. Schorzenie to może wystąpić często (może dotyczyć nie więcej niż 1 pacjenta na 10) u pacjentów przyjmujących Tafenlar w skojarzeniu z trametynibem.

Zapalenie błony naczyniowej może rozwinąć się szybko; do objawów należą:

- zaczerwienienie i podrażnienie oka
  - niewyraźne widzenie
  - ból oka
  - zwiększona wrażliwość na światło
  - widzenie poruszających się kształtów
- ➔ W razie wystąpienia tych objawów, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.**

Przyjmowanie leku Tafenlar skojarzone z trametynibem może wywoływać problemy z oczami. Trametynib nie jest zalecany, jeśli pacjent miał kiedykolwiek zator żyły odprowadzającej krew z oka (niedrożność naczyń żylnych siatkówki). Lekarz może zlecić badanie oczu przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Tafenlar razem z trametynibem. Lekarz może zalecić przerwanie stosowania trametynibu lub skierować pacjenta do specjalisty, w razie wystąpienia objawów zaburzeń widzenia, do których należą:

- utrata widzenia
  - zaczerwienienie i podrażnienie oka
  - kolorowe punkty w polu widzenia
  - efekt halo (widzenie niewyraźnych obwódek wokół przedmiotów)
  - niewyraźne widzenie
- ➔ **W razie wystąpienia tych objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.**

**Ważne jest, aby natychmiast powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wystąpieniu tych objawów**, szczególnie w razie bólu, zaczerwienienia oka, które nie ulegają szybkiej poprawie. Możliwe, że pacjent zostanie skierowany do okulisty, który przeprowadzi dokładne badanie oczu.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Jeśli jednocześnie wystąpi wiele takich objawów, jak gorączka, obrzęk węzłów chłonnych, zasinienie lub wysypka skórna, należy natychmiast poinformować o tym lekarza. Może to być objawem choroby, w której układ odpornościowy wytwarza za dużo komórek zwalczających zakażenia, nazywanych histiocytami i limfocytami, co może powodować wystąpienie różnych objawów (tzw. limfohistiocytoza hemofagocytarna), patrz punkt 2 (częstość występowania: rzadko).

#### **Możliwe działania niepożądane u pacjentów przyjmujących sam Tafenlar**

##### ***Działania niepożądane, które mogą wystąpić u pacjenta w czasie stosowania samego leku Tafenlar:***

*Bardzo częste działania niepożądane mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów*

- brodawczak (rodzaj guza skóry, zazwyczaj niegroźnego)
- zmniejszenie apetytu
- ból głowy
- kaszel
- uczucie nudności (mdłości), wymioty
- biegunka
- pogrubienie zewnętrznej warstwy skóry
- nadmierne wypadanie lub przerzedzenie włosów
- Wysypka
- zaczerwienienie i obrzęk dłoni, palców lub podeszwy stóp (patrz wyżej „Zmiany skórne” w punkcie 4)
- ból stawów, ból mięśni lub ból dłoni lub stóp
- gorączka (patrz wyżej „Gorączka” w punkcie 4)
- brak energii
- dreszcze
- uczucie osłabienia

*Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)*

- zmiany skórne obejmujące raka płaskonabłonkowego skóry (rodzaj raka skóry), wyrośla przypominające brodawki, zgrubienia na skórze, niekontrolowane wyrośla lub zmiany skórne (rak podstawnokomórkowy skóry), suchość skóry, swędzenie lub zaczerwienienie skóry, obszary grubej, łuszczącej się lub pękającej skóry (rogowacenie popromienne), zmiany skórne, zaczerwienienie skóry, zwiększona wrażliwość skóry na słońce
- zaparcia
- objawy grypopodobne

*Częste działania niepożądane, które mogą być widoczne w wynikach badań krwi*

- małe stężenie fosforanu we krwi (hipofosfatemia)
- zwiększenie stężenia cukru (glukozy) we krwi (hiperglikemia)

*Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów)*

- nowe zmiany czerniakowe
- reakcja alergiczna (nadwrażliwość)
- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej, patrz wyżej „Problemy z oczami” w punkcie 4)
- zapalenie trzustki (powodujące silny ból brzucha)
- zapalenie komórek tłuszczowych tkanki podskórnej (zapalenie tkanki podskórnej)
- problemy z nerkami, niewydolność nerek
- zapalenie nerek

## **Możliwe działania niepożądane, gdy Tafenlar i trametynib są przyjmowane jednocześnie**

Gdy Tafenlar i trametynib są przyjmowane jednocześnie, u pacjenta może wystąpić każde z wymienionych powyżej działań niepożądanych, chociaż ich częstość może się zmienić (zwiększyć lub zmniejszyć się).

Mogą również **wystąpić dodatkowe działania niepożądane spowodowane przyjmowaniem trametynibu** jednocześnie z lekiem Tafenlar.

Należy jak najszybciej poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, po raz pierwszy lub jeśli nasiliły się objawy już występujące.

Należy również zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania trametynibu w celu uzyskania szczegółowych informacji o możliwych działaniach niepożądanych podczas przyjmowania trametynibu.

Działania niepożądane mogące wystąpić podczas stosowania leku Tafenlar razem z trametynibem są następujące:

*Bardzo częste działania niepożądane, mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów*

- Zapalenie nosa i gardła
- Zmniejszony apetyt
- Ból głowy
- Zawroty głowy
- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- Krwawienie, w różnych miejscach ciała, które może być łagodne lub poważne (krwotok)
- Kaszel
- Ból brzucha
- Zaparcie
- Biegunka
- Nudności, wymioty
- Wysypka, suchość skóry, swędzenie, zaczerwienienie skóry
- Ból stawów, ból mięśni lub ból dłoni i stóp
- Skurcze mięśni
- Brak energii, uczucie osłabienia
- Dreszcze
- Obrzęk dłoni i stóp
- Gorączka
- Choroba grypopodobna

*Bardzo częste działania niepożądane mogące objawiać się w wynikach badań laboratoryjnych*

- Nieprawidłowe wyniki badań krwi odnoszących się do wątroby

*Częste działania niepożądane, mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów*

- Zakażenie układu moczowego
- Działania na skórę, w tym zakażenie skóry (zapalenie tkanki łącznej), zapalenie mieszków włosowych w skórze, zmiany chorobowe paznokci takie jak zmiany w łożysku paznokcia, ból paznokci, zakażenie i obrzęk oskórka, wysypka skórna z wypełnionymi ropą pęcherzami, płaskonabłonkowy rak skóry (rodzaj raka skóry), brodawczak (rodzaj guza skóry, zazwyczaj niegroźnego), zmiany brodawkopodobne, zwiększona wrażliwość skóry na słońce (patrz także „Zmiany skórne” wyżej w punkcie 4)
- Odwodnienie (małe stężenie wody lub płynów)
- Nieostre widzenie, problemy ze wzrokiem, zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka)
- Mniej skuteczna praca serca
- Niskie ciśnienie krwi (hipotensja)
- Miejscowy obrzęk tkanek
- Duszność
- Suchość jamy ustnej
- Ból w jamie ustnej lub owrzodzenia w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- Zmiany trądzikopodobne
- Zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry (hiperkeratoza), obszary grubej, łuszczącej się lub pękającej skóry (rogowacenie popromienne), pierzchnięcie lub pęknięcie skóry
- Wzmoczone pocenie się, nocne poty
- Nieprawidłowa utrata lub ścięczenie włosów
- Zaczerwienienie i ból dłoni i stóp
- Zapalenie warstwy tłuszczowej pod skórą (zapalenie tkanki podskórnej)
- Zapalenie błony śluzowej
- Obrzęk twarzy

*Częste działania niepożądane, które mogą objawiać się w wynikach badań laboratoryjnych*

- Mała liczba krwinek białych
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość), płytek krwi (komórek wspomagających krzepnięcie krwi) i pewnego rodzaju krwinek białych (leukopenia)
- Małe stężenie sodu (hiponatremia) lub fosforanu (hipofosfatemia) we krwi
- Zwiększenie poziomu cukru we krwi
- Zwiększenie poziomu fosfokinazy kreatynowej, enzymu znajdującego się głównie w sercu, mózgu i mięśniach szkieletowych
- Zwiększenie poziomu pewnych substancji (enzymów) wytwarzanych przez wątrobę

*Niezbyt częste działania niepożądane, mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów*

- Wystąpienie nowego raka skóry (czerniaka)
- Wykwity skórne
- Reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- Zmiany dotyczące oczu, w tym obrzęk oka spowodowany przesiękiem płynu (chorioretinopatia), oddzielenie się wrażliwej na światło błony w tylnej części oka (siatkówki) od podtrzymujących ją warstw (odwarstwienie siatkówki) i obrzęk wokół oczu
- Czynność serca, która jest wolniejsza niż zakres prawidłowy i (lub) zmniejszenie częstości akcji serca
- Zapalenie płuc
- Zapalenie trzustki
- Zapalenie jelit (zapalenie okrężnicy)
- Niewydolność nerek
- Zapalenie nerek
- Choroba zapalna obejmująca przede wszystkim skórę, płuca, oczy i węzły chłonne (sarkoidoza)

*Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów)*

- Perforacja żołądka lub jelit

*Częstość nieznana (częstość nie może zostać oszacowana na podstawie dostępnych danych):*

- Zapalenie mięśnia sercowego, które może powodować duszność, gorączkę, kołatanie serca i ból w klatce piersiowej
- Zapalenie i łuszczenie się skóry (złuszczające zapalenie skóry)

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tafenlar**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub etykiecie butelki po: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Tafenlar**

- Substancją czynną leku jest dabrafenib. Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg lub 75 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, krzemu dwutlenek koloidalny, żelaza tlenek czerwony (E172), tytanu dwutlenek (E171) i hypromeloza (E464). Ponadto, kapsułki oznakowane są czarnym tuszem zawierającym żelaza tlenek czarny (E172), szelak i glikol propylenowy.

### **Jak wygląda lek Tafenlar i co zawiera opakowanie**

Kapsułki twarde leku Tafenlar 50 mg są nieprzezroczyste, ciemnoczerwone i oznakowane „GS TEW” i „50 mg”.

Kapsułki twarde leku Tafenlar 75 mg są nieprzezroczyste, ciemnoróżowe i oznakowane „GS LHF” i „75 mg”.

Butelki są nieprzezroczyste, białe, plastikowe z gwintowanym plastikowym zamknięciem.

Butelki zawierają także środek suszący (żel krzemionkowy) w niewielkim pojemniku w kształcie walca. Środek suszący należy przechowywać wewnątrz butelki i nie wolno go połykać.

Lek Tafenlar 50 mg oraz 75 mg jest dostępny w opakowaniach po 28 albo 120 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Słowenia

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstraße 25  
D-90429 Norymberga  
Niemcy

**Glaxo Wellcome, S.A.**

Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero  
Burgos  
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00



**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.