

Tafinlar
Dabrafenib

Postać, skład

Kapsułka twarda. Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg lub 75 mg dabrafenibu w postaci mezylanu dabrafenibu.

Wskazania

Czerniak

Dabrafenib w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (patrz ChPL).

Adjuwantowe leczenie czerniaka

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w adjuwantowym leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat 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 z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca z mutacją BRAF V600.

Zróżnicowany rak tarczycy (ang. *differentiated thyroid cancer*, DTC)

Dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym zróżnicowanym rakiem tarczycy z mutacją BRAF V600E, opornym na leczenie jodem promieniotwórczym (ang. radioactive iodine, RAI) lub niekwalifikującym się do takiego leczenia, u których nastąpiła progresja podczas lub po uprzedniej terapii systemowej (dobór pacjentów w oparciu o biomarker, patrz ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania

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

Dobór pacjentów: Przed podaniem dabrafenibu, u pacjentów należy potwierdzić obecność mutacji genu BRAF V600 w guzie nowotworowym przy użyciu wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro (IVD), posiadającego znak CE, właściwego dla zamierzonego celu. Jeśli IVD posiadający znak CE nie jest dostępny, alternatywnie należy użyć zwalidowanego testu.

Dawkowanie: U dorosłych zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę, niezależnie od masy ciała.

U młodzieży (w wieku od 12 do <18 lat) z czerniakiem zalecana dawka dabrafenibu zależy od masy ciała (patrz także Tabela 1):

- 75 mg dabrafenibu dwa razy na dobę dla pacjentów o masie ciała od 26 do 37 kg
- 100 mg dabrafenibu dwa razy na dobę dla pacjentów o masie ciała od 38 do 50 kg
- 150 mg dabrafenibu dwa razy na dobę dla pacjentów o masie ciała 51 kg lub większej

Zalecana dawka dabrafenibu w kapsułkach u pacjentów z masą ciała poniżej 26 kg nie została ustalona. Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) trametynibu, aby uzyskać informacje o zalecanej dawce trametynibu podczas leczenia skojarzonego z dabrafenibem.

Czas trwania leczenia: Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności (patrz poniżej). 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 poniżej). Nie zaleca się modyfikowania dawek lub czasowego przerywania leczenia w przypadku działań niepożądanych, takich jak wystąpienie raka płaskonabłonkowego skóry (ang. *cutaneous squamous cell*

carcinoma, cuSCC) lub wystąpienie nowego ogniska pierwotnego czerniaka. 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. Zalecenia dotyczące redukcji dawki oraz modyfikacji dawkowania przedstawiono odpowiednio w Tabeli 1 oraz poniżej.

Dawka	Dorośli	Młodzież		
		Masa ciała 26 do 37 kg	Masa ciała 38 do 50 kg	Masa ciała ≥51 kg
Zalecana dawka początkowa	150 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę	150 mg dwa razy na dobę
1-sze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę	50 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę
2-gie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę	NA	50 mg dwa razy na dobę	75 mg dwa razy na dobę
3-cie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę	NA	NA	50 mg dwa razy na dobę
NA = Nie dotyczy Nie zaleca się dostosowania dawki dabrafenibu mniejszej niż 50 mg dwa razy na dobę.				

Zalecane modyfikacje dawkowania w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych (z wyłączeniem gorączki) dabrafenibu, **stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem przedstawiono odpowiednio poniżej.**

Dla stopnia 1. lub stopnia 2. CTC-AE* (tolerowane) - należy kontynuować leczenie i kontrolować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych. Dla stopnia 2 (nietolerowane) lub stopnia 3 CTC-AE*- należy wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia. Dla stopnia 4 CTC-AE*- należy całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0 do 1, a następnie zmniejszyć dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.

* Nasilenie klinicznych działań niepożądanych oceniane według wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE).

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 zalecana dawka początkowa wskazana w Tabeli 1.

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. 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 (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF), niedrożności naczyń żylnych siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO), odwarstwienia się nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED) i choroby śródmiąższowej płuc (ang. interstitial lung disease, ILD)/nieinfekcyjnego 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.

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 wystąpienia bezobjawowego, 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. 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 wzroku, 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. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem w potwierdzonych przypadkach RVO lub RPED.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/nieinfekcyjne zapalenie płuc

W przypadku pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem z podejrzeniem ILD lub nieinfekcyjnego 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. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania dabrafenibu, gdy lek jest przyjmowany w skojarzeniu z trametynibem u pacjentów z ILD lub zapaleniem płuc.

Szczególne populacje pacjentów

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. 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. 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.

Rasa

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 bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dabrafenibu w postaci kapsułek u dzieci i młodzieży (osób w wieku <18 lat), z wyjątkiem młodzieży w wieku od 12 lat z czerniakiem. Dane kliniczne nie są dostępne. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania niepożądane dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt.

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 przyjmując 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.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz ChPL).

Środki ostrożności/Ostrzeżenia

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, z NDRP z genem BRAF typu dzikiego lub z DTC z genem BRAF typu dzikiego, nie należy stosować dabrafenibu w grupie pacjentów z czerniakiem z genem BRAF typu dzikiego, z NDRP z genem BRAF typu dzikiego lub z DTC z genem BRAF typu dzikiego.

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. 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 z lokalizacją poza skórą.

Nowotwory złośliwe skóry

Rak płaskonabłonkowy skóry (cuSCC): U pacjentów leczonych dabrafenibem w monoterapii i w skojarzeniu z trametynibem 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 badaniach rejestracyjnych nad leczeniem skojarzonym w czerniaku i zaawansowanym NDRP cuSCC występował u 2% 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 BRF115532 (COMBI-AD) w adjuwantowym leczeniu czerniaka, rak płaskonabłonkowy skóry rozwinął się u 1% (6/435) pacjentów przyjmujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem, w porównaniu do 1% (5/432) u pacjentów przyjmujących placebo w momencie przeprowadzania analizy pierwotnej. Podczas długoterminowej obserwacji (do 10 lat) po zakończeniu leczenia 2 dodatkowych pacjentów zgłosiło cuSCC w każdej grupie. W ogólnej ocenie mediana czasu do rozpoznania pierwszego wystąpienia cuSCC wyniosła 21 tygodni w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 34 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. Kontrolę pacjenta należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego. Przypadki cuSCC, lub leczenie skojarzone dabrafenibu i trametynibu, należy leczyć przez dermatologiczne wycięcie, a leczenie dabrafenibem 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 i nie wymagają one modyfikacji leczenia. Pacjentów należy kontrolować w celu wykrycia zmian skórnych, analogicznie jak opisano w punkcie dotyczącym raka płaskonabłonkowego 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. 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. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

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 kontrolować 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. U pacjentów leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano przypadki obuocznego zapalenia wszystkich części błony naczyniowej oka (panuveitis) lub obuocznego zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego sugerujące zespół Vogta-Koyanagiego-Harady. Należy wstrzymać podawanie dabrafenibu do ustąpienia stanu zapalnego w oku i rozważyć konsultację z okulistą. Może zajść konieczność leczenia kortykosteroidami o działaniu ogólnoustrojowym. Odwarstwienie 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. 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. 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 pacjentów z wyjściowo prawidłową czynnością nerek). 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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$. 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 leki przeciwgorączkowe są niewystarczające, należy rozważyć stosowanie doustne kortykosteroidów. 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.

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

Opisywano przypadki, w których dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem powodował zmniejszenie LVEF. Szczegółowe informacje znajdują się w ChPL trametynibu. 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. 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.

Zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem 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 kontrolę 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. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

Śródmiąższowa choroba płuc (ILD) / nieinfekcyjne zapalenie płuc

W badaniach klinicznych dabrafenibu stosowanego w skojarzeniu z trametynibem obserwowano przypadki nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub śródmiąższowej choroby płuc. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu. 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 27% pacjentów. 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.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych

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

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 bardzo dokładnie kontrolować.

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 bardzo dokładnie kontrolować pacjentów w celu wykrycia reakcji skórnych. Jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy wskazujące na 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 zgonów. Aby uzyskać dodatkowe informacje, należy zapoznać się z treścią ChPL trametynibu.

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 (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). Należy zachować ostrożność podczas podawania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem. Jeśli potwierdzi się HLH, należy przerwać podawanie dabrafenibu i trametynibu oraz rozpocząć leczenie HLH.

Zespół rozpadu guza (TLS)

Występowanie TLS, który może być śmiertelny, miało miejsce w przebiegu leczenia dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem (patrz ChPL). Czynniki ryzyka TLS obejmują dużą masę guza, współistniejącą przewlekłą niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie i kwaśny odczyn moczu. Pacjenci z czynnikami ryzyka TLS powinni być bardzo dokładnie kontrolowani i należy rozważyć u nich profilaktyczne nawodnienie. TLS należy leczyć niezwłocznie, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Nasilenie toksyczności radioterapii

U pacjentów poddawanych napromienianiu przed, w czasie i po leczeniu dabrafenibem w monoterapii lub w skojarzeniu z trametynibem zgłaszano przypadki nawrotu objawów popromiennych (ang. radiation recall) lub zwiększenie wrażliwości na radioterapię. Większość przypadków dotyczyła powikłań skórnych, ale obserwowano także powikłania dotyczące innych narządów, w tym rdzenia kręgowego (patrz ChPL). Należy zachować ostrożność stosując dabrafenib jednocześnie lub sekwencyjnie z radioterapią.

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.

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

Dabrafenib jest induktorem enzymów metabolizujących, co może prowadzić do utraty skuteczności wielu powszechnie stosowanych produktów leczniczych. 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, jeżeli nie jest możliwa kontrola 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 zalecana jest dodatkowa kontrola międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *International Normalized Ratio*, *INR*). 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 zalecana jest dodatkowa kontrola stężenia digoksyny.

Działania niepożądane

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 1 188 dorosłych 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), z zaawansowanym NDRP i z zaawansowanym DTC leczonych dabrafenibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i trametynibem w dawce 2 mg raz na dobę. Średni czas trwania leczenia wyniósł 16 miesięcy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania $\geq 20\%$) dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, wysypka, dreszcze, biegunka, ból głowy, bóle stawów, wymioty, kaszel, krwotok i obrzęki obwodowe.

Działania niepożądane związane z dabrafenibem, obserwowane w badaniach klinicznych i w ramach nadzoru w okresie po wprowadzeniu do obrotu, przedstawiono poniżej w odniesieniu do dabrafenibu w monoterapii i dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem.

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.

Działania niepożądane dabrafenibu w monoterapii:

Bardzo często: brodawczak, zmniejszenie apetytu, bóle głowy, kaszel, nudności, wymioty, biegunka, hiperkeratoza, łysienie, wysypka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn, gorączka, zmęczenie, dreszcze, osłabienie. **Często:** rak płaskonabłonkowy skóry, łojotokowe rogowacenie, włókniak starczy (brodawka starcza), rak podstawnokomórkowy, hipofosfatemia, hiperglikemia, neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa), zaparcia, suchość skóry, świąd, rogowacenie słoneczne, zmiany skórne, rumień, nadwrażliwość na światło, objawy grypopodobne, nasilenie toksyczności radioterapii. **Niezbyt często:** nowy pierwotny czerniak, nadwrażliwość, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie trzustki, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, zapalenie nerek.

Działania niepożądane dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem:

Bardzo często: zapalenie części jamy nosowo-gardłowej, zakażenie układu moczowego, neutropenia, niedokrwistość, zmniejszony apetyt, ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok^g, kaszel, ból brzucha^h, zaparcie, biegunka, nudności, wymioty, suchość skóry, świąd, wysypka, zaczerwienienie, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból stawów, ból mięśni, ból w kończynie, skurcze mięśniⁱ, uczucie zmęczenia, dreszcze, osłabienie, obrzęki obwodowe, gorączka, zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała)^k, choroba grypopodobna, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej. **Często:** zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mieszków włosowych, zanokcica, wysypka krostkowa, rak płaskonabłonkowy skóry², brodawczak^b, brodawka łojotokowa^c, małopłytkowość, leukopenia, odwodnienie, hiponatremia, hipofosfatemia, hiperglikemia, neuropatia obwodowa (w tym neuropatia czuciowa i ruchowa), nieostre widzenie, zaburzenia widzenia, zapalenie błony naczyniowej oka^c, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, bradykardia, obniżenie ciśnienia tętniczego, obrzęk w wyniku niedrożności naczyń chłonnych, nieinfekcyjne zapalenie płuc, duszność, suchość jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, uogólnione złuszczone zapalenie skóryⁱ, rogowacenie starcze, nocne poty,

nadmierne rogowacenie, łysienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zmiany skórne, nadmierne pocenie się, zapalenie tkanki podskórnej, pęknięcia skóry, nadwrażliwość na światło, niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek, zapalenie błony śluzowej, obrzęk twarzy, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, nasilenie toksyczności radioterapii.

Niezbyt często: nowy czerniak pierwotny, włókniaki starcze, nadwrażliwość^d, sarkoidoza, chorioretinopatia, odwarstwienie siatkówki, obrzęk wokół oczu, niewydolność serca, dysfunkcja lewej komory, blok przedsionkowo-komorowy^f, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy, ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa, rabdomioliza, .

Rzadko: limfohistiocytoza hemofagocytarna, choroba śródmiąższowa płuc, zapalenie nerek. **Nieznana:** zespół rozpadu guza, zapalenie mięśnia sercowego, zespół Stevensa-Johnsona, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi, reakcje skórne związane z tatuażem.

^a Rak płaskonabłonkowy skóry (cu SCC): SCC, SCC skóry, SCC in situ (choroba Bowena) i rogowiak kolczystokomórkowy

^b Brodawczak, brodawczak skóry

^c Czerniak złośliwy i czerniak złośliwy szerzący się powierzchniowo w nieokreślonym stadium zaawansowania

^d W tym nadwrażliwość na leki

^e W tym przypadki obuocznego zapalenia wszystkich części błony naczyniowej oka lub obuocznego zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego sugerujące zespół Vogta-Koyanagiego-Harady

^f Blok przedsionkowo-komorowy, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, blok przedsionkowo-komorowy drugiego stopnia

^g Krwawienie z różnych miejsc, w tym krwawienie śródczaszkowe i krwawienie powodujące zgon

^h W tym ból nadbrzusza i podbrzusza

ⁱ W tym złuszczenie skóry

^j Skurcze mięśni, sztywność mięśniowo-szkieletowa

^k Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) było zgłaszane tylko w populacji dzieci i młodzieży.

Opis wybranych działań niepożądanych

Rak płaskonabłonkowy skóry

W monoterapii dabrafenibem w badaniu MEK115306 przypadki raka płaskonabłonkowego skóry (w tym zaburzenia sklasyfikowane jako rogowiak kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowiaka kolczystokomórkowego) obserwowano u 10%, a około 70% zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, przy czym mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 8 tygodni. W badaniach rejestracyjnych nad leczeniem skojarzonym w czerniaku i NDRP rak płaskonabłonkowy 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 płaskonabłonkowy 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. 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. Nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra zgłaszano u <1% pacjentów w badaniach rejestracyjnych nad leczeniem skojarzonym w czerniaku i NDRP. W badaniu III fazy BRF115532 (COMBI-AD) dotyczącym adjuwantowego leczenia czerniaka u 1% (5/435) pacjentów otrzymujących dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem w porównaniu z <1% (3/432) pacjentów otrzymujących placebo rozwinęły się nowotwory inne niż skórne. Podczas długoterminowej obserwacji (do 10 lat) po zakończeniu leczenia 9 dodatkowych pacjentów zgłosiło nowotwory inne niż skórne w grupie otrzymującej leczenie skojarzone i 4 w grupie otrzymującej placebo. Podczas leczenia dabrafenibem, w monoterapii oraz w skojarzeniu z trametynibem, obserwowano przypadki nowotworów związanych z RAS. Pacjentów należy kontrolować 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 8% 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. 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.

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 zgłaszano bardzo często w zbiorczej populacji leczonej dabrafenibem, w monoterapii (28%) i dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem (26%), 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

Hipofosfatemię często zgłaszano 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 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.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek wywołana przez azotemię przednerkową 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 x GGN). U pacjentów takich należy zachować ostrożność.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania dabrafenibu w kapsułkach nie było oceniane w prospektywnych badaniach klinicznych z udziałem nastoletnich pacjentów z czerniakiem. W opublikowanym włoskim badaniu retrospektywnym z udziałem 6 uczestników z populacji dzieci i młodzieży z zaawansowanym

czerniakiem z mutacją BRAF V600 leczonych dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem (patrz ChPL), najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi była gorączka i zwiększona aktywność kinazy kreatynowej. U dwóch nastoletnich pacjentów wystąpiło bezobjawowe zmniejszenie LVEF o ponad 10%, które ustąpiło po czasowym przerwaniu stosowania trametynibu i obaj pacjenci wznowili stosowanie trametynibu w zmniejszonej dawce bez dalszych działań kardi toksycznych.

W badaniach klinicznych nad innymi wskazaniami profil bezpieczeństwa stosowania dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem u dzieci i młodzieży był w znacznej mierze spójny z wcześniej ustalonym profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych. Zwiększenie masy ciała (nieprawidłowy przyrost masy ciała) zgłaszano wyłącznie w populacji dzieci i młodzieży. Został on zgłoszony jako działanie niepożądane u 15% nastoletnich pacjentów, obejmując przypadki w 3. stopniu nasilenia u 4% pacjentów.

Inne 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 ≥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=1 188) 27% pacjentów było w wieku 65 lat lub starszych, a 6% było w wieku 75 lat lub starszych. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) był podobny wśród osób w wieku <65 lat i osób ≥65 lat we wszystkich badaniach. Istniało większe prawdopodobieństwo, że pacjenci w wieku ≥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: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (patrz ChPL).

Pozwolenia Komisji Europejskiej na dopuszczenie do obrotu nr:

Tafinlar, kapsułki twarde, 50 mg - EU/1/13/865/001, EU/1/13/865/002

Tafinlar, kapsułki twarde, 75 mg - EU/1/13/865/003, EU/1/13/865/004

Kategoria dostępności

Produkt leczniczy wydawany na receptę (Rpz).

Podmiot odpowiedzialny

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

Uwaga: Przed przepisaniem leku należy zapoznać się z pełną informacją o leku.

PEŁNA INFORMACJA O LEKU JEST DOSTĘPNA W Novartis Poland Sp. z o.o., 02-674 Warszawa, ul. Marynarska 15, tel. (22) 375 4 888

Opracowano: 05/2026