

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

TAFINLAR
50 mg
75 mg
kapsula, tvrda
dabrafenib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 50 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 75 mg dabrafeniba u obliku dabrafenibmesilata.

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda

Tafinlar 50 mg tvrde kapsule

Neprozirne tamnocrvene kapsule, približno 18 mm duge, s otisnutim "GS TEW" i "50 mg" na ovojnici kapsule.

Tafinlar 75 mg tvrde kapsule

Neprozirne tamnoroze kapsule, približno 19 mm duge, s otisnutim "GS LHF" i "75 mg" na ovojnici kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melanom

Dabrafenib kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom je indiciran u liječenju odraslih pacijenta s inoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Adjuvantno liječenje melanoma

Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom je indiciran za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika sa stadijem III melanoma s BRAF V600 mutacijom, nakon kompletne resekcije.

Rak pluća nemalih ćelija (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Dabrafenib u kombinaciji sa trametinibom je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa uznapredovalim rakom pluća nemalih ćelija s BRAF V600 mutacijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje dabrafenibom treba propisati i nadzirati liječnik specijalista koji ima iskustva s primjenom antitumorskih lijekova.

Prije uzimanja dabrafeniba pacijenti moraju imati validiranim testom potvrđenu BRAF V600 tumorsku mutaciju.

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba nije ustanovljena u pacijenata s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena, te se stoga dabrafenib ne bi trebao koristiti u pacijenta s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Doziranje

Preporučena doza dabrafeniba, bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom, iznosi 150 mg (dvije kapsule od 75 mg) dva puta na dan (odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 300 mg). Preporučena doza trametiniba, kada se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom, iznosi 2 mg jedanput na dan.

Trajanje liječenja

Liječenje se treba provoditi sve dok pacijent od njega ima koristi ili dok ne razvije neprihvatljivu toksičnost (vidjeti Tabelu 2). U liječenju adjuvatnog melanoma, bolesnike treba liječiti tokom 12 mjeseci, osim ukoliko postoji rekurencija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Propuštene doze

Ako pacijent propusti uzeti dozu dabrafeniba, ne treba je uzeti ukoliko do sljedeće doze po rasporedu ima manje od 6 sati.

Ako bolesnik propusti dozu trametiniba, kada se dabrafenib daje u kombinaciji s trametinibom, smije uzeti dozu trametiniba samo ako do sljedeće doze po rasporedu ima više od 12 sati.

Prilagođavanje doze

Kako bi se moglo vršiti djelotvorno prilagođavanje doze, na raspolaganju su dvije jačine kapsula dabrafeniba, od 50 mg i 75 mg.

Zbog neželjenih dejstava će možda biti potrebno privremeno prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti Tabele 1 i 2).

Prilagođavanje doze ili privremeni prekid terapije ne preporučuju se kod neželjenih dejstava u obliku planocelularnog karcinoma kože ili novonastalog primarnog melanoma (vidjeti dio 4.4).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod uveitisa sve dok učinkovita lokalna terapija može kontrolisati upalu oka. Ako uveitis ne reaguje na lokalnu okularnu terapiju, treba prekinuti primjenu dabrafeniba do povlačenja upale oka i tada ponovno započeti primjenu dabrafeniba u dozi smanjenoj za jedan nivo (vidjeti dio 4.4).

Preporučeno smanjenje doze kao i preporuke za prilagođavanje doze navedene su u Tabelama 1 i 2.

Tabela 1 Preporučeni stepeni smanjivanja doze

Nivo doze	Doza dabrafeniba koji se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom	Doza trametiniba* samo kada se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom
Početna doza	150 mg dvaput na dan	2 mg jedanput na dan
1. smanjenje doze	100 mg dvaput na dan	1,5 mg jedanput na dan

2. smanjenje doze	75 mg dvaput na dan	1 mg jedanput na dan
3. smanjenje doze	50 mg dvaput na dan	1 mg jedanput na dan
<p>Ne preporučuje se prilagođavanje doze za dabrafenib ispod 50 mg dvaput na dan, bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom. Ne preporučuje se prilagođavanje doze za trametinib ispod 1 mg jedanput na dan, kada se primjenjuje u kombinaciji s dabrafenibom.</p> <p>*Za upute o doziranju u liječenju monoterapijom trametinibom, vidjeti Sažetak opisa karakteristika lijeka za trametinib, Doziranje i Način primjene.</p>		

Tabela 2 Raspored prilagođavanja doze prema stepenu bilo kojeg neželjenog dejstva (isključujući pireksiju)

Stepen (CTC-AE)*	Preporučena prilagodba doze dabrafeniba kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom
Stepen 1 ili stepen 2 (podnošljiv)	Nastaviti s liječenjem i praćenjem u skladu sa kliničkom indikacijom.
Stepen 2 (nepodnošljiv) ili stepen 3	Prekinuti s terapijom dok nivo toksičnosti ne bude 0.-1. stepena, te pri nastavljanju terapije dozu smanjiti za jedan nivo.
Stepen 4	Trajno ili privremeno prekinuti terapiju dok se nivo toksičnosti ne smanji na 0.-1. stepen te pri nastavljanju terapije dozu smanjiti za jedan nivo.
* Intenzitet kliničkih neželjenih djelovanja procjenjivan prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za neželjena dejstva (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE))	

Ako se neželjene reakcije pacijenta uspješno liječe, može se razmotriti povećanje doze prema istim koracima za doziranje kao i kod smanjenja. Doza dabrafeniba ne smije biti viša od 150 mg dva puta na dan.

Pireksija

U slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$, potrebno je privremeno prekinuti terapiju (dabrafenibom kada se koristi kao monoterapija, te dabrafenibom i trametinibom kada se primjenjuju u kombinaciji). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili acetaminofen/paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno procijeniti radi znakova i simptoma infekcije i ako je potrebno liječiti u skladu s lokalnom praksom (vidjeti dio 4.4). Potrebno je ponovno započeti primjenu dabrafeniba, ili dabrafeniba i trametiniba kada se primjenjuju u kombinaciji, ako je bolesnik bez simptoma barem 24 sata ili (1) pri istom nivou doze, ili (2) u dozi smanjenoj za jedan nivo ako je pireksija recidivirajuća i/ili je praćena drugim teškim simptomima uključujući dehidraciju, hipotenziju ili zatajenje bubrega.

Ako se pojave toksičnosti povezane s terapijom kada se dabrafenib primjenjuje u kombinaciji s trametinibom, tada je u obje terapije istovremeno potrebno smanjiti dozu, privremeno je prekinuti ili trajno prekinuti. Iznimke, kod kojih su prilagođavanja doze potrebna za samo jednu od dvije terapije, navedene su u nastavku za uveitis, ne-kožni maligniteti s pozitivnom RAS mutacijom (primarno povezani sa dabrafenibom), redukciju ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), okluziju retinalne vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO), odvajanje pigmentnog epitela mrežnjače (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED) i intersticijsku bolest pluća (IBP)/pneumonitis (u prvom redu povezano s trametinibom).

Izuzeci u prilagođavanju doze (kada se smanjuje doza samo jedne od dvije terapije) za odabrane neželjene reakcije

Uveitis

Nisu potrebna prilagođavanja doze zbog uveitisa dokle god se upala oka može kontrolisati učinkovitim lokalnim terapijama. Ako uveitis ne reaguje na lokalnu okularnu terapiju, potrebno je odgoditi sa

dabrafenibom dok se upala oka ne riješi te zatim ponovno uvesti dabrafenib u dozi smanjenoj za jedan nivo. Nije potrebno prilagođavanje doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom (vidjeti dio 4.4).

Ne-kožni maligniteti s pozitivnom RAS mutacijom

Potrebno je razmotriti koristi i rizike prije nastavka liječenja dabrafenibom u bolesnika sa ne-kožnim malignitetima s RAS mutacijom. Nije potrebno prilagođavanje doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Redukcija ejakcijske frakcije lijevog ventrikula/disfunkcija lijevog ventrikula

Kada se dabrafenib primjenjuje u kombinaciji s trametinibom i dođe do asimptomatskog, apsolutnog smanjenja ejakcijske frakcije lijevog ventrikula (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) za > 10% u odnosu na početnu vrijednost te je vrijednost ejakcijske frakcije ispod donje granice normale (DGN) za određenu ustanovu, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib (vidjeti dio 4.2) za upute o prilagođavanju doze trametiniba. Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom.

Okluzija retinalne vene i odvajanje pigmentnog epitela mrežnjače

Ako pacijenti u bilo kojem trenutku tokom kombinovane terapije dabrafenibom i trametinibom prijave novonastale vidne smetnje poput slabljenja centralnoga vida, zamagljenja vida ili gubitka vida, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib (vidjeti dio 4.2) za prilagođavanje doze trametiniba. Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom u bolesnika s potvrđenom dijagnozom okluzije retinalne vene (engl. *retinal vein occlusion*, RVO) i odvajanja pigmentnog epitela mrežnjače (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED).

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U pacijenata liječenih dabrafenibom u kombinaciji sa trametinibom kod kojih se sumnja na IBP ili pneumonitis, uključujući pacijente kod kojih se javljaju novi ili progrediraju postojeći plućni simptomi te nalazi uključujući kašalj, dispneju, hipoksiju, pleuralni izljev ili infiltrate, sve dok se ne sprovedu kliničke pretrage, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib (vidjeti dio 4.2) za uputu o prilagođavanju doze trametiniba. Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom za slučajeve IBP-a ili pneumonitisa.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U pacijenta s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Ne postoje klinički podaci za osobe s teškim oštećenjem funkcije bubrega te se moguća potreba za prilagođavanjem doze ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez pri upotrebi dabrafeniba u pacijenta s teškim oštećenjem funkcije bubrega kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom.

Oštećenje funkcije jetre

U pacijenta s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Ne postoje klinički podaci za osobe s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre te se moguća potreba za prilagođavanjem doze ne može utvrditi (vidjeti dio 5.2). Primarni putevi eliminacije dabrafeniba i njegovih metabolita su metaboliziranje u jetri i izlučivanje putem žuči, pa pacijenti s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre mogu imati povećanu izloženost lijeku. Potreban je oprez pri upotrebi dabrafeniba kod pacijenta s umjerenim do teškim oštećenjima funkcije jetre kada se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom.

Pacijenti drugih rasnih grupa osim bijelaca

Prikupljeni su ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti dabrafeniba u pacijenta drugih rasnih grupa osim bijelaca. Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala značajne razlike u farmakokinetici dabrafeniba između bolesnika azijskog porijekla i bijelaca. Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba u bolesnika azijskog porijekla.

Starije osobe

U pacijenta starijih od 65 godina nije potrebno prilagođavanje početne doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost dabrafenib kapsula kod djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih kliničkih podataka. Ispitivanja provedena na juvenilnim životinjama pokazala su neželjene reakcije dabrafeniba koje nisu primijećene kod odraslih životinja (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Tafinlar je namijenjen za oralnu upotrebu. Kapsule treba progutati cijele s vodom. Ne bi se trebale žvakati ili otvarati, a zbog hemijske nestabilnosti dabrafeniba ne bi se smjele miješati sa hranom ili pićem.

Preporučuje se uzimati dozu dabrafeniba svakoga dana u približno isto vrijeme, s razmakom od približno 12 sati između doza. Kada se dabrafenib i trametinib uzimaju u kombinaciji potrebno je uzeti dozu trametiniba jedanput na dan u isto vrijeme svakoga dana bilo s jutarnjom ili s večernjom dozom dabrafeniba.

Dabrafenib bi se trebao uzimati najmanje jedan sat prije ili barem 2 sata poslije obroka.

Ako pacijent povratu nakon uzimanja dabrafeniba, ne smije uzeti još jednu dozu nego treba sačekati sljedeću dozu prema uobičajenom rasporedu.

Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib za informacije o načinu primjene kada se daje u kombinaciji s dabrafenibom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kada se dabrafenib daje u kombinaciji s trametinibom, mora se pročitati Sažetak karakteristika lijeka za trametinib prije započinjanja liječenja. Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza povezanim sa liječenjem trametinibom, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib.

Testiranje na BRAF V600

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba nije ustanovljena u pacijenta s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena, te se stoga dabrafenib ne bi trebao koristiti u pacijenta s melanomom divljeg tipa BRAF gena ili NSCLC-om divljeg tipa BRAF gena (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u bolesnika sa melanomom kod kojih je došlo do progresije tokom terapije BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci u bolesnika koji su uzimali kombinaciju dabrafeniba s trametinibom kod kojih je došlo do progresije tokom prethodne terapije BRAF inhibitorom. Ti podaci pokazuju da će učinkovitost kombinacije tih bolesnika biti niža (vidjeti dio 5.1). Stoga je potrebno razmotriti druge mogućnosti liječenja prije liječenja s kombinacijom u ovoj populaciji prethodno liječenoj BRAF inhibitorom. Slijed terapija nakon progresije tokom terapije BRAF inhibitorom nije ustanovljen.

Novi maligniteti

Novi maligniteti, kožni kao i oni koji ne zahvaćaju kožu, mogu se pojaviti kada se dabrafenib primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s trametinibom.

Kožne zloćudne bolesti

Planocelularni karcinom kože (cuSCC)

U pacijenta liječenih s dabrafenibom u monoterapiji kao i u kombinaciji sa trametinibom zabilježeni su slučajevi planocelularnog karcinoma kože - cuSCC (engl. *Cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC-a) (uključujući keratoakantom) (vidjeti dio 4.8). U ispitivanjima faze III MEK115306 i MEK116513 kod pacijenata sa nereseptabilnim ili metastatskim melanomom, cuSCC se pojavio u 10%

(22/211) bolesnika koji su primali samo dabrafenib i u 18% (63/349) bolesnika koji su primali samo vemurafenib. U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost bolesnika s melanomom i uznapredovalim NSCLC-om, cuSCC se pojavio u 2% (19/1076) bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom. Medijan vremena do dijagnosticiranja prve pojave cuSCC-a u ispitivanju MEK115306 je bio 223 dana (raspon od 56 do 510 dana) u grupi koja je primala kombinovanu terapiju i 60 dana (raspon od 9 do 653 dana) u grupi koja je primala dabrafenib kao monoterapiju. U fazi III ispitivanja BFR11532 (COMBI-AD) u adjuvantnom liječenju melanoma, u 1% (6/435) bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u poređenju s 1% (5/432) bolesnika koji su primali placebo je došlo do razvoja cuSCC, u vrijeme primarne analize. Tokom dugotrajnog (do 10 godina) praćenja bez liječenja, po 2 dodatna bolesnika prijavila su cuSCC u obje terapijske grupe. Sveukupno, medijan vremena do početka pojavljivanja cuSCC u grupi koja je primala kombinaciju u ispitivanju adjuvantnog liječenja je bio približno 21 sedmica i 34 sedmice u placebo grupi.

Prije započinjanja terapije dabrafenibom preporučuje se učiniti pregled kože, a tokom liječenja kao i tokom razdoblja do šest mjeseci nakon završetka liječenja preporučuju se redovni mjesečni pregledi radi planocelularnog karcinoma kože. Praćenje nakon prekidanja terapije dabrafenibom treba nastaviti tokom 6 mjeseci ili do započinjanja terapije drugim antitumorskim lijekom.

U slučaju pojave planocelularnog karcinoma kože potrebno je učiniti dermatološku eksciziju, a liječenje dabrafenibom, ili ukoliko se uzima u kombinaciji, liječenje dabrafenibom i trametinibom nastaviti bez prilagođavanja doze. Pacijente je potrebno savjetovati da odmah obavijeste svog ljekara ukoliko se pojavi nova lezija.

Novi primarni melanom

U kliničkim ispitivanjima pacijenata liječenih dabrafenibom zabilježeni su slučajevi novih primarnih melanoma. U kliničkim ispitivanjima neresektabilnog ili metastatskog melanoma, ti slučajevi identificirani su unutar prvih 5 mjeseci monoterapije dabrafenibom, i oni mogu biti odstranjeni ekscizijom te ne zahtijevaju prilagođavanje liječenja. Praćenje kožnih lezija potrebno je provoditi prema uputama navedenim za planocelularni karcinom kože.

Ne-kožni tumori

In vitro ispitivanja su pokazala paradoksalnu aktivaciju signalnog puta mitogen-aktivirane protein kinaze (MAP kinaza) u ćelijskim linijama divljeg BRAF tipa s RAS mutacijama nakon izlaganja BRAF inhibitorima. Izlaganje dabrafenibu kada su prisutne RAS mutacije može dovesti do povećanog rizika od razvoja ne-kožnih malignih bolesti (vidjeti dio 4.8). Razvoj malignih bolesti povezanih s RAS-om prijavljen je u kliničkim ispitivanjima i uz primjenu drugog BRAF inhibitora (hronična mijelomonocitna leukemija i ne-kožni planocelularni karcinom glave i vrata), kao i uz primjenu dabrafeniba u monoterapiji (adenokarcinom gušterače, adenokarcinom žučovoda), te dabrafeniba u kombinaciji s MEK inhibitorom, trametinibom (kolorektalni karcinom, karcinom gušterače).

Prije početka liječenja pacijenti moraju biti podvrgnuti pregledu glave i vrata minimalno s inspekcijom sluznice usne šupljine i palpacijom limfnih čvorova, kao i snimanju grudnog koša/abdomena kompjuteriziranom tomografijom (CT). Tokom liječenja pacijente je potrebno klinički pratiti odgovarajućim postupcima, koji mogu uključivati pregled glave i vrata svaka 3 mjeseca, te CT grudnog koša/abdomena svakih 6 mjeseci. Preporučuju se analni pregledi i pregledi karlice prije i na kraju liječenja, te ako postoji klinička indikacija. U slučaju kliničke indikacije potrebna je kontrola kompletne krvne slike i bihemijska analiza krvi.

Prije primjene dabrafeniba potrebno je procijeniti koristi i rizike u bolesnika s karcinomom povezanim s RAS mutacijama u anamnezi ili postojećim karcinomom. Nije potrebno prilagođavanje doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom.

Nakon prekida primjene dabrafeniba, potrebno je nastaviti s praćenjem ne-kožnih sekundarnih/rekurentnih malignih bolesti u razdoblju do 6 mjeseci ili do početka druge antitumorske terapije. Patološki nalazi se moraju zbrinuti u skladu s važećim kliničkim smjernicama.

Krvarenje

Kod bolesnika koji su uzimali kombinaciju dabrafeniba i trametiniba zabilježena su krvarenja, uključujući značajna i smrtonosna krvarenja (vidjeti dio 4.8). Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib (vidjeti dio 4.4) za dodatne informacije.

Oštećenje vida

U kliničkim ispitivanjima zabilježene su oftalmološke reakcije koje uključuju uveitis, iridociklitis i iritis kod pacijenata liječenih dabrafenibom u monoterapiji kao i u kombinaciji sa trametinibom. Tokom terapije pacijente treba rutinski pratiti zbog znakova i simptoma povezanih s vidom (poput promjena vida, fotofobije i bola u očima).

Nije potrebno prilagođavanje doze kod uveitisa sve dok učinkovita lokalna terapija može kontrolisati upalu oka. Ako uveitis ne reaguje na lokalnu okularnu terapiju, treba prekinuti primjenu dabrafeniba do povlačenja upale oka i tada ponovno započeti primjenu dabrafeniba u dozi smanjenoj za jedan stepen. Nije potrebno prilagođavanje doze trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom nakon dijagnosticanja uveitisa.

Slučajevi biokularnog panuveitisa ili biokularnog iridociklitisa koji upućuju na Vogt-Koyanagi-Harada sindrom zabilježeni su kod bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Potrebno je obustaviti primjenu dabrafeniba do povlačenja upale oka i razmotriti konsultaciju s oftalmologom. Možda će biti potrebna sistemska terapija kortikosteroidima.

Moguća je pojava RPED-a i RVO-a u kombinaciji dabrafeniba s trametinibom. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib (dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom nakon dijagnosticanja RVO-a ili RPED-a.

Pireksija

Groznica je zabilježena u kliničkim ispitivanjima sa dabrafenibom u monoterapiji kao i u kombinaciji sa trametinibom (vidjeti dio 4.8). U 1% pacijenata u kliničkim ispitivanjima sa dabrafenibom u monoterapiji, identificirani su slučajevi ozbiljne neinfektivne povišene tjelesne temperature (koji su bili definisani kao groznica praćena jakom drhtavicom, dehidracijom, hipotenzijom i/ili prerenalnom akutnom bubrežnom insuficijencijom u pacijenta čije su početne vrijednosti bubrežne funkcije bile normalne) (vidjeti dio 4.8). Navedeni slučajevi ozbiljne neinfektivne povišene tjelesne temperature tipično su se javljali unutar prvog mjeseca monoterapije dabrafenibom. Pacijenti u kojih se javila ozbiljna neinfektivna povišena tjelesna temperatura dobro su reagovali na prekid doziranja i/ili smanjenje doze i suportivnu njegu.

Incidenca i težina pireksije povećava se u kombinovanoj terapiji. U grupi koja je primala kombinovanu terapiju u ispitivanju MEK115306 u bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim melanomom, pireksija je prijavljena u 57% (119/209) bolesnika od čega je 7% bilo 3. stepena, a u grupi koja je primala dabrafenib kao monoterapiju pireksija je prijavljena u 33% (69/211) bolesnika od čega je 2% bilo 3. stepena. U ispitivanju faze II BRF113928 u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om, incidencija i težina pireksije bile su neznatno povećane kada se dabrafenib koristio u kombinaciji s trametinibom (48%, od čega je 3% bilo 3. stepena) u poređenju s dabrafenib monoterapijom (39%, od čega je 2% bilo 3. stepena). U fazi III ispitivanja BRF115532 u adjuvantnom liječenju melanoma, incidenca i ozbiljnost pireksije su bile više u grupi koja je primala dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (67%; 6% stepen 3/4) u poređenju s placebo grupom (15%; <1% stepen 3).

U bolesnika sa neresektabilnim ili metastatskim melanomom koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom i razvili pireksiju, otprilike polovina prvih pojavljivanja pireksije dogodila se tokom prvog mjeseca liječenja i otprilike jedna trećina bolesnika je imala 3 ili više navedena slučaja.

Terapiju (dabrafenibom kada se koristi kao monoterapija te dabrafenibom i trametinibom kada se primjenjuju u kombinaciji) je potrebno privremeno prekinuti u slučaju porasta tjelesne temperature bolesnika na $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (vidjeti dio 5.1). U slučaju recidiva, terapija se također može prekinuti kod prvog simptoma pireksije. Potrebno je započeti terapiju antipireticima kao što je ibuprofen ili acetaminofen/paracetamol. Potrebno je razmotriti primjenu oralnih kortikosteroida u slučajevima u kojima su antipiretici nedovoljni. Bolesnike je potrebno pregledati radi znakova i simptoma infekcije. Nakon što se groznica povuče, terapija se može ponovno uvesti. Ako je groznica povezana s drugim teškim znacima ili simptomima, nakon njenog povlačenja i prema kliničkoj indikaciji, terapija se treba ponovno početi davati ali u smanjenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijevog ventrikula

Prijavljeno je da dabrafenib u kombinaciji s trametinibom smanjuje LVEF (vidjeti dio 4.8). Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib za dodatne informacije (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavanje doze dabrafeniba kada se koristi u kombinaciji s trametinibom.

Zatajenje bubrega

Zatajenje bubrega je utvrđeno u <1% bolesnika liječenih samo dabrafenibom i u ≤1% bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji sa trametinibom. Primijećeni slučajevi bili su općenito povezani sa pireksijom i dehidracijom, te su dobro reagovali na prekid doziranja i opšte suportivne mjere. Prijavljen je granulomatozni nefritis (vidjeti dio 4.8). Tokom liječenja pacijentima je potrebno redovno kontrolisati kreatinin u serumu. U slučaju porasta serumskog kreatinina, možda će biti potrebno prekinuti liječenje dabrafenibom ako je to klinički prikladno. Dabrafenib nije ispitivan kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom (definisanom kao kreatinin >1,5 x GGN - gornja granica normale), te je stoga potreban oprez u ovakvim slučajevima (vidjeti dio 5.2).

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom prijavljena su neželjena dejstva u jetri (vidjeti dio 4.8). U bolesnika koji se liječe dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom preporučuje se pratiti jetrenu funkciju svake četiri sedmice tokom 6 mjeseci nakon početka liječenja trametinibom. Nakon toga se praćenje jetrene funkcije može nastaviti sukladno kliničkoj indikaciji. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib za dodatne informacije.

Hipertenzija

Tokom liječenja dabrafenibom u kombinaciji sa trametinibom prijavljena su povišenja krvnog pritiska kod bolesnika sa ili bez prethodno postojećom hipertenzijom (vidjeti dio 4.8). Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib za dodatne informacije.

Intersticijska bolest pluća (IBP)/pneumonitis

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji sa trametinibom prijavljeni su slučajevi pneumonitisa ili IBP. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib, dio 4.4 za dodatne informacije. Ako se dabrafenib koristi u kombinaciji s trametinibom, terapija dabrafenibom se može nastaviti u istoj dozi.

Osip

Osip je primijećen u približno 24% bolesnika u kliničkim ispitivanjima kada je dabrafenib primijenjen u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Većina ovih slučajeva su bili stepen 1 ili 2 i nisu zahtijevali prekid ili smanjivanje doze. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib, dio 4.4 za dodatne informacije.

Rabdomioliza

Rabdomioliza je prijavljena u bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib, dio 4.4 za dodatne informacije.

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u <1% pacijenta koji su primali dabrafenib kao monoterapiju i u kombinaciji sa trametinibom u kliničkim ispitivanjima neresektabilnog ili metastatskog melanoma i u oko 4% bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u kliničkom ispitivanju NSCLC-a. Jedan od događaja zabilježen je prvog dana doziranja dabrafeniba u bolesnika sa metastatskim melanomom i ponovio se nakon ponovnog uvođenja smanjene doze. U ispitivanju adjuvantnog liječenja melanoma, pankreatitis je zabilježen u <1% (1/435) bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom, te nijedan kod bolesnika koji su primali placebo. Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaza i lipaza u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, pacijente je potrebno pozorno nadzirati pri ponovnom uvođenju dabrafeniba.

Duboka venska tromboza/plućna embolija

Plućna embolija ili duboka venska tromboza mogu se javiti kada se dabrafenib koristi u kombinaciji sa trametinibom. Ako se u bolesnika razviju simptomi plućne embolije ili duboke venske tromboze kao što su nedostatak zraka, bol u prsima ili oticanje ruke ili noge, moraju odmah zatražiti ljekarsku pomoć. Potrebno je trajno prekinuti liječenje trametinibom i dabrafenibom kod plućne embolije opasne po život.

Teške kožne neželjene reakcije

Slučajevi teških kožnih neželjenih reakcija (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljeni su tokom liječenja kombinovanom terapijom dabrafenibom/trametinibom. Prije započinjanja liječenja, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome ovih reakcija te ih pažljivo pratiti na pojavu kožnih reakcija. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na SCAR, potrebno je prekinuti liječenje dabrafenibom i trametinibom.

Gastrointestinalni poremećaji

Kolitis i gastrointestinalna perforacija, uključujući smrtonosni ishod, prijavljeni su kod bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Za dodatne informacije molimo pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib (vidjeti dio 4.4).

Sarkoidoza

Kod bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom prijavljeni su slučajevi sarkoidoze, koja uglavnom zahvata kožu, pluća, oči i limfne čvorove. U većini slučajeva se liječenje dabrafenibom i trametinibom nastavilo. Ako je dijagnosticirana sarkoidoza, potrebno je razmotriti odgovarajuće liječenje. Važno je da se sarkoidoza ne protumači pogrešno kao napredovanje bolesti.

Hemofagocitna limfohistiocitoza

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) kod bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Potreban je oprez kod primjene dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom. Ako se potvrdi HLH, potrebno je prekinuti terapiju dabrafenibom i trametinibom te započeti liječenje HLH-a.

Sindrom lize tumora (SLT)

Pojava SLT-a, koji može biti smrtonosan, povezana je sa primjenom dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom (vidjeti dio 4.8). Faktori rizika za SLT uključuju visoko tumorsko opterećenje, prethodno postojeću hroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i zakiseljenu mokraću. Bolesnike s faktorima rizika za SLT je potrebno pomno nadgledati te je potrebno razmotriti profilaktičku hidraciju. SLT je potrebno liječiti tačno kako je klinički indicirano.

Uticaj drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je supstrat enzima CYP2C8 i CYP3A4. Kada je to moguće, potrebno je izbjegavati snažne induktore tih enzima jer mogu umanjiti djelotvornost dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

Uticaj dabrafeniba na druge lijekove

Dabrafenib inducira metabolizirajuće enzime što može dovesti do gubitka djelotvornosti mnogih lijekova koji se uobičajeno koriste (vidjeti primjere u dijelu 4.5). Pri započinjanju terapije dabrafenibom potrebno je provjeriti pregled iskorištenosti lijeka (DUR). Ako praćenje djelotvornosti i prilagođavanje doze nisu moguće, općenito treba izbjegavati istovremenu primjenu dabrafeniba i lijekova koji su osjetljivi supstrati određenih metabolizirajućih enzima ili transportera (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena dabrafeniba s varfarinom rezultira smanjenom izloženošću varfarinu. Potreban je oprez kod istovremene primjene dabrafeniba i varfarina, te se preporučuju dodatne kontrole INR-a (*International Normalized Ratio*), kao i nakon prekida primjene dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

Istovremena primjena dabrafeniba s digoksinom može rezultirati smanjenom izloženošću digoksinu. Potreban je oprez te se preporučuje dodatno praćenje digoksina kada se digoksin (supstrat transportera) primjenjuje istovremeno s dabrafenibom, kao i nakon prekida primjene dabrafeniba (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je supstrat za metaboličke enzime CYP2C8 i CYP3A4, dok su aktivni metaboliti, hidroksi-dabrafenib i desmetil-dabrafenib supstrati CYP3A4 enzima. Lijekovi koji su snažni inhibitori ili induktori CYP2C8 ili CYP3A4 vjerojatno će stoga povisiti ili sniziti koncentracije dabrafeniba. Kada je to moguće tokom primjene dabrafeniba treba razmotriti alternativne supstance. Potreban je oprez pri upotrebi dabrafeniba pri istovremenoj primjeni snažnih inhibitora (npr. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromicin, ritonavir, sakvinavir, telitromicin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir) s dabrafenibom. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu dabrafeniba i snažnih induktora (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ili kantaron (*Hypericum perforatum*)) enzima CYP2C8 ili CYP3A4.

Primjena ketokonazola (inhibitor CYP3A4) od 400 mg jednom na dan s dabrafenibom od 75 mg dvaput na dan, rezultirala je porastom AUC-a dabrafeniba od 71 % i porastom C_{max} -a dabrafeniba od 33 % u odnosu na primjenu samog dabrafeniba od 75 mg dvaput na dan. Istovremena primjena rezultirala je porastom AUC-a hidroksi- i desmetil-dabrafeniba (porast od 82 % odnosno 68 %). Uočeno je smanjenje AUC-a karboksi-dabrafeniba od 16 %.

Primjena gemfibrozila (inhibitor CYP2C8) od 600 mg dvaput na dan s dabrafenibom od 75 mg dvaput na dan, rezultirala je porastom AUC-a dabrafeniba od 47 %, ali nije uticala na C_{max} samog dabrafeniba od 75 mg dvaput na dan. Gemfibrozil nije imao klinički značajan učinak na sistemsku izloženost metabolitima dabrafeniba (≤ 13 %).

Primjena rifampicina (induktor CYP3A4/CYP2C8) od 600 mg jednom na dan sa dabrafenibom od 150 mg dvaput na dan, rezultirala je smanjenjem C_{max} -a (27%) i AUC-a (34%) u ponovljenoj dozi dabrafeniba. Nije primijećena značajna promjena AUC-a hidroksi-dabrafeniba. Zabilježen je porast AUC-a karboksi-dabrafeniba od 73% i smanjenje AUC-a desmetil-dabrafeniba od 30%.

Istovremena primjena ponovljenih doza dabrafeniba od 150 mg dvaput na dan i lijeka koji povisuje pH, rabeprazola od 40 mg jednom na dan rezultirala je povećanjem AUC-a od 3% i smanjenjem C_{max} -a od 12% za dabrafenib. Te promjene AUC-a i C_{max} -a za dabrafenib ne smatraju se klinički značajnim. Ne očekuje se da lijekovi koji mijenjaju pH u gornjem dijelu probavnog sistema (npr. inhibitori protonске pumpe, antagonisti H_2 -receptora, antacidi) smanjuju bioraspoloživost dabrafeniba.

Uticaj dabrafeniba na druge lijekove

Dabrafenib inducira enzime i povećava sintezu enzima za metaboliziranje lijekova uključujući CYP3A4, CYP2Cs i CYP2B6 i može povećati sintezu transportera. To rezultira sniženim plazmatskim nivoima lijekova koji se metaboliziraju putem tih enzima, a može uticati i na neke lijekove koji koriste transportere. Smanjenje koncentracija u plazmi može dovesti do gubitka ili smanjenog kliničkog djelovanja tih lijekova. Postoji također i rizik od povećanog stvaranja aktivnih metabolita navedenih lijekova. Enzimi koji mogu biti inducirani uključuju CYP3A u jetri i crijevima, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, i UGT enzime (enzimi koji konjugiraju glukuronid). Prijenosni protein Pgp također može biti induciran, kao i drugi transporteri, npr. MRP-2. Indukcija OATP1B1/1B3 i BCRP-a nije vjerovatna na osnovu opažanja iz kliničkog ispitivanja s rosuvastatinom.

In vitro, dabrafenib je uzrokovao dozno-ovisna povećanja CYP2B6 i CYP3A4. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, snizile su se vrijednosti C_{max} i AUC za oralni midazolam (supstrat CYP3A4) za 47% i 65%, pri istovremenom ponavljanoj doziranju dabrafeniba.

Primjena dabrafeniba od 150 mg dvaput na dan i varfarina rezultirala je smanjenjem AUC-a S- i R-varfarina od 37 % odnosno 33 % u poređenju s primjenom samog varfarina. C_{max} S- i R-varfarina je porastao za 18 % odnosno 19 %.

Očekuju se interakcije s brojnim lijekovima koji se eliminiraju metaboliziranjem ili aktivnim prijenosom. Ako je terapijsko djelovanje tih lijekova jako važno za pacijenta, a prilagodbe doze nisu jednostavne na osnovu praćenja djelotvornosti ili koncentracije u plazmi, te lijekove treba izbjegavati ili ih primjenjivati s oprezom. Sumnja se da je rizik od oštećenja funkcije jetre nakon primjene paracetamola veći u pacijenta koji istovremeno primaju induktore enzima.

Očekuje se da je broj lijekova na koji se to odnosi velik; iako jačina interakcije može varirati. Grupe lijekova na koje se to odnosi uključuju, ali nisu ograničene na:

- Analgetike (npr. fentanil, metadon)
- Antibiotike (npr. klaritromicin, doksiciklin)
- Antitumorske lijekove (npr. kabazitaksel)
- Antikoagulanse (npr. acenokumarol, varfarin, vidjeti dio 4.4)
- Antiepileptike (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, valproična kiselina)
- Antipsihotike (npr. haloperidol)
- Blokatore kalcijevih kanala (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Glikozide digitalisa (npr. digoksin, vidjeti dio 4.4)
- Kortikosteroide (npr. deksametazon, metilprednizolon)
- HIV antivirusne lijekove (npr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- Hormonske kontraceptive (vidjeti dio 4.6)
- Hipnotike (npr. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- Statine koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin)

Do početka indukcije vjerojatno dolazi nakon 3 dana ponavljajućih doza dabrafeniba. Nakon prekida terapije dabrafenibom, smanjenje indukcije nastupa postepeno, koncentracije osjetljivih CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19, UDP glukuronozil transferaze (UGT) i transportera supstrata (npr. Pgp ili MRP-2) mogu se povećati, te je pacijente potrebno pratiti zbog toksičnosti, a doze navedenih lijekova možda treba prilagoditi.

In vitro, dabrafenib je inhibitor s djelovanjem na mehanizam CYP3A4. Stoga se tokom prvih nekoliko dana terapije može primjetiti prolazna inhibicija CYP3A4.

Uticaj dabrafeniba na sisteme prijenosa supstanci

Dabrafenib je *in vitro* inhibitor humanog organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 i BCRP-a. Nakon istovremene primjene jedne doze rosuvastatina (OATP1B1, OATP1B3 i BCRP supstrat) pri ponavljanom doziranju dabrafeniba od 150 mg dvaput na dan kod 16 bolesnika, C_{max} rosuvastatina se povećao 2,6 puta dok se AUC samo minimalno promijenio (povećanje od 7%). Nije vjerojatno da je povećani C_{max} rosuvastatina klinički značajan.

Kombinacija s trametinibom

Istovremena primjena ponovljenih doza trametiniba 2 mg jedanput na dan i dabrafeniba 150 mg dvaput na dan nije rezultirala klinički značajnim promjenama u C_{max} i AUC-u trametiniba niti dabrafeniba uz porast od 16% u C_{max} , odnosno 23% u AUC-u dabrafeniba. Malo smanjenje u bioraspoloživosti trametiniba, koje odgovara smanjenju AUC-a od 12% procijenjeno je kada je trametinib bio primijenjen u kombinaciji sa dabrafenibom, CYP3A4 induktorom, koristeći populaciju iz farmakokinetičkih analiza.

Kada se dabrafenib koristi u kombinaciji s trametinibom pogledajte informacije o interakcijama lijekova koje se nalaze u dijelovima 4.4 i 4.5 Sažetka karakteristika lijeka za dabrafenib i trametinib.

Uticaj hrane na dabrafenib

Zbog djelovanja hrane na apsorpciju dabrafeniba, pacijenti bi trebali uzimati dabrafenib bilo u monoterapiji ili u kombinaciji sa trametinibom barem jedan sat prije ili dva sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tokom terapije dabrafenibom, te još 2 sedmice nakon prekida terapije dabrafenibom, odnosno još 16 sedmica nakon posljednje doze trametiniba kada se daje u kombinaciji s dabrafenibom. Dabrafenib može smanjiti djelotvornost oralnih ili bilo kojih drugih sistemskih hormonskih kontraceptiva pa je potrebno koristiti učinkovitu zamjensku kontracepciju (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi dabrafeniba u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost kao i embriofetalnu razvojnu toksičnost, uključujući teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Dabrafenib se ne bi trebao davati trudnicama osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje mogući rizik za fetus. Ako pacijentica ostane trudna tokom primanja terapije dabrafenibom, treba je obavijestiti o mogućim štetnim djelovanjima na fetus. Vidjeti Sažetak karakteristika lijeka za trametinib (dio 4.6) kada se primjenjuje u kombinaciji s trametinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se dabrafenib u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, ne može se isključiti rizik za dojenče. Odluku o prekidu dojenja ili terapije dabrafenibom treba donijeti uzevši u obzir korist dojenja za dijete te korist terapije za ženu.

Plodnost

Ne postoje podaci za ljude o dabrafenibu u monoterapiji niti u kombinaciji sa trametinibom. Budući da su neželjena djelovanja dabrafeniba na muške i ženske reproduktivne organe primjećena u životinja (vidjeti dio 5.3), dabrafenib može oštetiti plodnost muškaraca i žena. Muške pacijente koji uzimaju dabrafenib u monoterapiji ili u kombinaciji sa trametinibom je potrebno obavijestiti o potencijalnom riziku oštećenja spermatogeneze koje može biti ireverzibilno. Molimo pogledajte trametinib SmPC (vidjeti dio 4.6) kada se koristi u kombinaciji s trametinibom.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Dabrafenib malo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Pri razmatranju mogućnosti pacijenta za izvođenje zadataka pri kojima je potrebno rasuđivanje, motorne ili kognitivne vještine treba imati na umu klinički status pacijenta kao i profil neželjenih dejstava dabrafeniba. Pacijente treba obavijestiti o mogućem umoru i probleme s očima koji mogu uticati na navedene aktivnosti.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost monoterapije dabrafenibom temelji se na ispitivanju sigurnosti u objedinjenoj populaciji iz pet kliničkih ispitivanja, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 i BRF112680, u kojima je bilo uključeno 578 pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom liječenih dabrafenibom u dozi od 150 mg dvaput na dan. Najčešća neželjena dejstva na lijek (incidencija $\geq 15\%$) prijavljena pri upotrebi dabrafeniba bila su hiperkeratoza, glavobolja, pireksija, artralgija, umor, mučnina, papilom, alopecija, osip i povraćanje.

Sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom procijenjena je u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost, koju je činio 1076 bolesnik s neoperabilnim ili metastatskim melanomom, stadijem III melanoma s BRAF V600 mutacijom nakon kompletne resekcije (adjuvantno liječenje) i uznapredovalim NSCLC-om s BRAF V600 mutacijom liječen dabrafenibom u dozi od 150 mg dvaput

na dan i trametinibom u dozi od 2 mg jedanput na dan. Od tih je bolesnika njih 559 primalo kombinovanu terapiju za liječenje melanoma s BRAF V600 mutacijom u dva randomizirana ispitivanja faze III, MEK115306 (COMBI-d) i MEK116513 (COMBI-v) 435 je primalo kombinaciju u stadiju III melanoma s BRAF V6000 mutacijom nakon kompletne resekcije u fazi III randomizovanog ispitivanja BRF115532 (COMBI-AD) i 82 je primalo kombinovanu terapiju za NSCLC s BRAF V600 mutacijom u višekohortnom, nerandomiziranom ispitivanju faze II BRF113928 (vidjeti dio 5.1).

Najčešća neželjena dejstva (incidencija $\geq 20\%$) za dabrafenib u kombinaciji sa trametinbom bila su: pireksija, umor, mučnina, zimica, gavobolja, dijareja, povraćanje, artralgiya i osip.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjena dejstva povezana s dabrafenibom zabilježena u kliničkim ispitivanjima i tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedena su u Tabeli u nastavku za monoterapiju dabrafenibom (Tabela 3) i za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom (Tabela 4). Neželjena dejstva su navedena u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i poredane po učestalosti, koristeći sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su svrstana prema smanjenju ozbiljnosti

Tabela 3 Neželjena dejstva kod monoterapije dabrafenibom

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost (svi stepeni)	Neželjena dejstva
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Vrlo često	Papilom
	Često	Planocelularni karcinom kože
		Seboroična keratoza
		Akrohordoni (kožne izrasline)
	Manje često	Bazocelularni karcinom
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često	Novi primarni melanom
		Preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjen apetit
	Često	Hipofosfatemija
		Hiperglikemija
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Periferna neuropatija (uključujući senzornu i motornu neuropatiju)
Poremećaji oka	Manje često	Uveitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Vrlo često	Kašalj
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	Vrlo često	Mučnina
		Povraćanje
		Dijareja
	Često	Konstipacija
Manje često	Pankreatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Hiperkeratoza
		Alopecija
		Osip
		Sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziye
	Često	Suha koža
		Pruritus
		Aktinička keratoza
		Kožne lezije
		Eritem
		Fotosenzitivnost
Manje često	Akutna febrilna neutrofilna dermatosa	

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost (svi stepeni)	Neželjena dejstva
		Panikulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgija
		Mialgija
		Bolovi u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Manje često	Zatajenje bubrega, akutno bubrežno zatajenje
		Nefritis
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Pireksija
		Umor
		Drhtavica
		Astenija
	Često	Bolest nalik gripi

Tabela 4 Neželjena dejstva dabrafeniba u kombinaciji sa trametinibom

Klasifikacija organskog sistema	Učestalost (svi stepeni)	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Nazofaringitis
	Često	Infekcija mokraćnog sistema
		Celulitis
		Folikulitis
		Paronihija
	Pustularni osip	
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	Često	Planocelularni karcinom kože ^a
		Papilom ^b
		Seborejična keratoza
	Manje često	Novi primarni melanom ^c
		Akrohordon (kožne izrasline)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Neutropenija
		Anemija
		Trombocitopenija
		Leukopenija
Poremećaji imunološkog sistema	Manje često	Preosjetljivost ^d
		Sarkoidoza
	Rijetko	Hemofagocitna limfocitocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Smanjeni apetit
	Često	Dehidracija
		Hiponatrijemija
		Hipofosfatemija
		Hiperglikemija
Nepoznato	Sindrom lize tumora	
Poremećaji nervnog sistema	Vrlo često	Glavobolja
		Omaglica
	Često	Periferna neuropatija (uključujući senzornu i motornu neuropatiju)
Poremećaji oka	Često	Zamagljeni vid
		Oštećenje vida
		Uveitis ^e

	Manje često	Horioretinopatija
		Odvajanje mrežnjače
		Periorbitalni edem
Srčani poremećaji	Često	Smanjena ejakcijska frakcija
		Atrioventrikularni blok ^f
	Manje često	Bradikardija
	Nepoznato	Miokarditis
Krvnožilni poremećaji	Vrlo često	Hipertenzija
		Krvarenje ^g
	Često	Hipotenzija
		Limfedem
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Vrlo često	Kašalj
	Često	Dispneja
	Manje često	Pneumonitis
Poremećaji gastrointestinalnog sistema	Vrlo često	Bol u abdomenu ^h
		Konstipacija
		Dijareja
		Mučnina
		Povraćanje
	Često	Suha usta
		Stomatitis
	Manje često	Pankreatitis
		Kolitis
	Rijetko	Gastrointestinalna perforacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Suha koža
		Pruritus
		Osip
		Eritem ⁱ
	Često	Akneiformni dermatitis
		Aktinska keratoza
		Noćno znojenje
		Hiperkeratoza
		Alopecija
		Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
		Kožna lezija
		Hiperhidroza
		Panikulitis
		Brazde na koži
		Fotosenzitivnost
	Manje često	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza
	Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom
		Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima
		Generalizirani ekfolijativni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Vrlo često	Artralgija
		Mijalgija
		Bol u ekstremitetu
		Grčevi u mišićima ^j

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Manje često	Zatajenje bubrega
		Nefritis
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Umor
		Drhtavica
		Astenija
		Periferni edem
		Pireksija
		Bolest nalik gripi
	Često	Upala sluznice
Pretrage	Vrlo često	Povišena alanin aminotrasferaza
		Povišena aspartat aminotrasferaza
	Često	Povišena alkalna fosfataza u krvi
		Povišena gama glutamiltransferaza
		Povišena kreatin fosfokinaza u krvi

Sigurnosni profil iz MEK116513 ispitivanja općenito je sličan onome iz MEK115306 ispitivanje uz sljedeće iznimke: 1) Sljedeća neželjena dejstva imaju veću učestalost u poređenju sa MEK115306 ispitivanjem: spazam mišića (vrlo često), zatajenje bubrega i limfedem (često), akutno zatajenje bubrega (manje često); 2) Sljedeća neželjena dejstva pojavila su se u MEK116513 ispitivanjem, ali ne i u MEK115306 ispitivanjem: zatajenje srca, disfunkcija lijeve komore, intersticijska bolest pluća (manje često); 3) Sljedeće neželjeno dejstvo pojavilo se u MEK116513 ispitivanju i BRF115532 ispitivanju, ali ne i u MEK115306 ispitivanju i BRF113928 ispitivanju: rabdmioliza (manje često).

^a Kožni karcinom skvamoznih ćelija (cu SCC): SCC, SCC kože, SCC in situ (Bowenova bolest) i keratoakantom

^b Papilom, kožni papilom

^c Maligni melanom, metastatski maligni melanom, i površinsko šireći melanom stadija III

^d Uključuje preosjetljivost na lijek

^e Uključuje slučajeve biokularnog panuveitisa ili biokularnog iridociklitis koji upućuju na Vogt-Koyanagi-Harada sindrom

^f Atrioventrikularni blok, atrioventrikularni blok prvog stupnja, atrioventrikularni blok drugog stupnja, potpuni atrioventrikularni blok

^g Krvarenje iz raznih mjesta, uključujući intrakranijalno krvarenje i smrtonosno krvarenje

^h Bol u gornjem i donjem dijelu abdomena

ⁱ Eritem, generalizovani eritem

^j Spazam mišića, mišićno-koštana ukočenost

Opis određenih neželjenih reakcija

Planocelularni karcinom kože

U ispitivanju MEK115306, planocelularni karcinom kože (koji uključuje one klasificirane kao keratoakantom ili podtipove miješanog keratoakantoma) pojavio se u 10% pacijenata liječenih dabrafenibom kao monoterapijom, a otprilike 70% događaja zabilježeno je u prvih 12 sedmica liječenja s medijanom vremena do prve pojave od 8 sedmica. U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom, u 2% pacijenata razvio se cuSCC, a do događaja je došlo kasnije nego uz monoterapiju dabrafenibom, s medijanom vremena do prve pojave od 18-31 sedmice. Svi bolesnici koji su primali dabrafenib kao monoterapiju ili u kombinaciji s trametinibom i u kojih se razvio cuSCC nastavili su liječenje bez prilagođavanja doze.

Novi primarni melanom

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba kao monoterapije i u kombinaciji sa trametinibom u ispitivanjima melanoma zabilježeni su slučajevi pojave novih primarnih melanoma. Slučajevi su riješeni ekscizijom i nisu zahtijevali prilagodbu terapije (vidjeti dio 4.4). U ispitivanju faze II za NSCLC (BRF113928) nisu zabilježeni slučajevi pojave novih primarnih melanoma.

Ne-kožni maligni tumori

Aktivacija signalnog puta MAP-kinaze u ćelijama s divljim tipom BRAF gena a koje su izložene BRAF inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od ne-kožnih malignih tumora, uključujući one s RAS mutacijama (vidjeti dio 4.4). Ne-kožni maligniteti prijavljeni su u 1% (6/586) bolesnika u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost monoterapije dabrafenibom, i u <1% (8/1076) bolesnika u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji sa trametinibom. U ispitivanju faze III BRF115532 (COMBI-AD) u adjuvantnom liječenju melanoma, 1% (5/435) bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom razvilo je zloćudne bolesti koje ne zahvataju kožu, u poređenju s <1% (3/432) bolesnika koji su primali placebo. Tokom dugotrajnog (do 10 godina) praćenja bez liječenja, 9 dodatnih bolesnika prijavilo je zloćudne bolesti koje ne zahvataju kožu u grupi koja je primala kombinovanu terapiju, a 4 u grupi koja je primala placebo. Primijećeni su slučajevi RAS-om potaknutih maligniteta pri primjeni dabrafeniba kao monoterapije i u kombinaciji sa trametinibom. Pacijente je prema kliničkoj slici potrebno pratiti na odgovarajući način.

Krvarenje

Kod bolesnika koji su uzimali dabrafenib u kombinaciji sa trametinibom zabilježeni su hemoragijski događaji, uključujući velike hemoragijske događaje i fatalna krvarenja. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib.

Smanjenje LVEF/disfunkcija lijevog ventrikula

U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost, smanjenje LVEF-a prijavljeno je u 6% (65/1076) bolesnika liječenih dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom. Većina slučajeva bila je asimptomatska i reverzibilna. Pacijenti čija je vrijednost LVEF bila niža od institucionalne donje granice normalnih vrijednosti nisu bili uključivani u klinička ispitivanja s dabrafenibom. Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa stanjima koja mogu oštetiti funkciju lijevog ventrikula. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib.

Pireksija

Groznica je zabilježena u kliničkim ispitivanjima s dabrafenibom u monoterapiji i u kombinaciji s trametinibom; međutim, incidenca i težina pireksije povećavaju se s kombinovanom terapijom (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji su primali dabrafenib u kombinaciji s trametinibom i razvili pireksiju, otprilike polovina prvih pojavljivanja pireksije dogodila se tokom prvog mjeseca terapije i otprilike jedna trećina bolesnika imala je 3 ili više događaja. U 1% bolesnika koji su primali dabrafenib kao monoterapiju u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost, identificirani su događaji ozbiljne neinfektivne povišene tjelesne temperature koji su bili definisani kao groznica praćena jakom drhtavicom, dehidracijom, hipotenzijom i/ili renalnom akutnom insuficijencijom ili prerenalnom akutnom insuficijencijom kod bolesnika čije su početne vrijednosti bubrežne funkcije bile normalne. Navedeni događaji ozbiljne neinfektivne povišene tjelesne temperature tipično su se javljali unutar prvog mjeseca liječenja. Bolesnici u kojih se javila ozbiljna neinfektivna povišena tjelesna temperatura dobro su reagovali na prekid doziranja i/ili smanjenje doze i suportivnu njegu (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Jetreni događaji

U kliničkim ispitivanjima dabrafeniba u kombinaciji sa trametinibom prijavljena su jetrena neželjena djelovanja. Pogledajte Sažetak karakteristika lijeka za trametinib.

Hipertenzija

Prijavljena su povišenja krvnog pritiska povezana sa dabrafenibom u kombinaciji s trametinibom u bolesnika koji su otprije bolovali od hipertenzije i u onih koji nisu. Krvni pritisak treba izmjeriti na početku i pratiti tokom liječenja, a hipertenziju po potrebi kontrolirati standardnom terapijom.

Artralgija

Artralgija je prijavljivana vrlo često u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost dabrafeniba u monoterapiji (25%) i dabrafeniba u kombinaciji sa trametinibom (26%) i većinom se radilo o 1. i 2. stepenu težine dok je 3. stepen primijećen manje često (<1%), a događaji 4. stepena nisu bili zabilježeni.

Hipofosfatemija

Hipofosfatemija je prijavljivana često u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitala sigurnost monoterapije dabrafenibom (7%) i dabrafeniba u kombinaciji sa trametinibom (4%). Treba napomenuti da je oko polovine od tih slučajeva s dabrafenibom kao monoterapijom (4%) i 1% s dabrafenibom u

kombinaciji sa trametinibom bilo 3. stepena težine.

Pankreatitis

Pankreatitis je zabilježen u pacijenta koji su primali terapiju dabrafenibom u monoterapiji i u kombinaciji sa trametinibom. Neobjašnjive bolove u abdomenu potrebno je hitno ispitati, a pretrage trebaju uključivati mjerenje amilaza i lipaza u serumu. Nakon epizode pankreatitisa, pacijente je potrebno pozorno nadzirati pri ponovnom uvođenju dabrafeniba (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje bubrega

Zatajenja bubrega zbog prerenalne azotemije povezane s pireksijom ili granulomatoznog nefritisa, bila su manje česta; međutim, dabrafenib nije ispitivan u pacijenta s inicijalnom bubrežnom insuficijencijom (definisana kao kreatinin >1,5 x GGN). Potreban je oprez u takvim uvjetima (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe

Od ukupnog broja ispitanika u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba (n=578), 22% je imalo 65 i više godina, a 6% imalo je 75 godina i više. U poređenju s mlađim ispitanicima (<65), više je ispitanika od 65 godina ili starijih imalo neželjene reakcije koje su dovele do smanjenja doze ispitivanog lijeka (22% prema 12%) ili prekid liječenja (39% prema 27%). Nadalje, u starijih pacijenata javljalo se više ozbiljnih neželjenih reakcija nego u mlađih pacijenta (41% prema 22%). Nije primjećena ukupna razlika u djelotvornosti između ove grupe i mlađih ispitanika.

U objedinjenoj populaciji u kojoj se ispitivala sigurnost dabrafeniba u kombinaciji sa trametinibom (n=1076) 265 bolesnika (25%) bilo je u dobi ≥65 godina; 62 bolesnika (6%) bilo je u dobi ≥75 godina. Udio bolesnika koji su doživjeli neželjene reakcije bio je sličan kod onih u dobi <65 godina i onih u dobi ≥65 godina u svim ispitivanjima. U bolesnika u dobi ≥65 godina veća je bila vjerojatnost da će doživjeti ozbiljne neželjene reakcije i neželjene reakcije koje će dovesti do trajnog prekida uzimanja lijeka, smanjenja doze i prekida doziranja nego u onih u dobi <65 godina.

Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom u bolesnika s metastazama u mozgu

Sigurnost i djelotvornost kombinacije dabrafeniba i trametiniba bile su ocjenjivane u otvorenom ispitivanju faze II s više kohorti u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju koji je metastazirao na mozak. Sigurnosni profil uočen u tih bolesnika bio je u skladu s objedinjenim sigurnosnim profilom kombinacije.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifična terapija za slučaj predoziranja dabrafenibom. Ako dođe do predoziranja, pacijentu treba pružiti suportivnu njegu uz odgovarajući nadzor ako se ukaže potreba.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, inhibitori B-Raf serin-treonin kinaze (BRAF) inhibitori. ATK oznaka: L01EC02

Mehanizam djelovanja

Dabrafenib je inhibitor RAF kinaze. Onkogene mutacije BRAF uzrokuju aktivaciju RAS/RAF/MEK/ERK puta. BRAF mutacije identificirane su u visokoj učestalosti u određenim karcinomima, uključujući oko 50% melanoma. Najčešća BRAF mutacija je V600E, koja predstavlja oko 90% BRAF mutacija koje nalazimo u melanomima.

Pretklinički podaci dobiveni u biohemijским ispitivanjima pokazali su da dabrafenib inhibira BRAF kinaze s aktiviranim mutacijama kodona 600 (Tabela 5).

Tabela 5 Inhibitorna aktivnost koju dabrafenib pokazuje prema RAF kinazama

Kinaze	Koncentracija inhibicije 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib je pokazao supresiju nizvodnih farmakodinamičkih biomarkera (fosforilirani ERK) i inhibiciju ćelijskog rasta u BRAF V600 mutiranim ćelijskim linijama melanoma, *in vitro* kao i u modelima na životinjama.

U ispitanika s melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju, primjena dabrafeniba rezultirala je inhibicijom tumorskih fosforiliranih ERK prema početnim vrijednostima.

Kombinacija s trametinibom

Trametinib je reverzibilan, visoko selektivan, alosterički inhibitor mitogenom aktivirane kinaze 1 regulisane izvanćelijskim signalima (engl. *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1*, MEK1) i MEK2 te inhibitor aktivnosti MEK kinaze. MEK proteini su sastavni dijelovi signalnog puta kinaze regulisane izvanćelijskim signalima (engl. *extracellular signal-regulated kinase*, ERK). Prema tome, trametinib i dabrafenib inhibiraju dvije kinaze u tom putu, MEK i RAF, te zato kombinacija osigurava istovremenu inhibiciju puta. Kombinacija dabrafeniba s trametinibom je pokazala antitumorsku aktivnost u ćelijskim linijama melanoma pozitivnog na mutaciju BRAF V600 *in vitro* i odgađa pojavu rezistencije u ksenograftima s melanomom pozitivnim na mutaciju BRAF V600 *in vivo*.

Određivanje statusa BRAF mutacije

Prije uzimanja dabrafeniba ili kombinacije sa trametinibom pacijenti moraju imati validiranim testom potvrđenu BRAF V600 mutaciju tumora. U kliničkim ispitivanjima faze II i faze III, probir pacijenata za uključivanje zahtijevao je centralno testiranje na BRAF V600 mutacije pomoću BRAF mutacijskog testa koji se provodio na zadnjem raspoloživom uzorku tumora. Primarni tumor ili uzorak metastaze ispitivan je pomoću testa samo za istraživačke svrhe (IUO). IUO je alel-specifičan test lančane reakcije polimerazom (PCR) koji se provodi na DNK izolirane iz tumorskog tkiva fiksiranog u formalinu i uklopljenog u parafin (engl. *formalin-fixed paraffin-embedded*, FFPE). Test je posebno osmišljen kako bi razlikovao V600E i V600K mutacije. Za sudjelovanje u ispitivanju bili su podobni samo ispitanici s tumorima pozitivnim na BRAF V600E ili V600K mutacije.

Naknadno, uzorci svih pacijenta su ponovo testirani koristeći bioMerieux (bMx) THxID BRAF validirani test koji ima CE oznaku. bMx THxID BRAF test je alel specifični PCR koji se provodi na DNK izoliranoj iz FFPE tumorskog tkiva. Test je dizajniran za detekciju BRAF V600E i V600K mutacija s visokom osjetljivošću (manje od 5% V600E i V600K sekvenci u pozadini sekvenci divljeg tipa koristeći DNK izoliranu iz FFPE tkiva). Predklinička i klinička ispitivanja s retrospektivnom dvosmjernom Sanger sekvencionirajućom analizom pokazala su da test s manjom osjetljivošću također otkriva manje česte

BRAF V600D mutacije i V600E/K601E mutacije. Iz uzoraka iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja (N=876) koji su bili pozitivni na mutaciju prema THxID BRAF testu i kasnije su sekvencionirani korištenjem referentne metode, specifičnost testa je iznosila 94%.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neresekatbilni ili metastatski melanom

- Dabrafenib u kombinaciji s trametinibom

Bolesnici koji se prethodno nisu liječili

Djelotvornost i sigurnost preporučene doze trametiniba (2 mg jedanput na dan) u kombinaciji s dabrafenibom (150 mg dvaput na dan) za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom proučavale su se u dva ispitivanja faze III i jednom potpornom ispitivanju faze I/II.

MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III u kojem se upoređivala kombinacija dabrafeniba i trametiniba sa dabrafenibom i placebom u prvoj liniji liječenja za ispitanike s neoperabilnim (stadij IIIC) ili metastatskim (stadij IV) melanomom kože pozitivnim na BRAF V600E/K mutaciju. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je preživljenje bez progresije (eng. *progression free survival*, PFS), a ključna mjera sekundarnog ishoda ukupno preživljenje (eng. *overall survival*, OS). Ispitanici su bili stratificirani prema nivou laktat dehidrogenaze (LDH) (> gornje granice normale (GGN) naspram ≤ GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

Randomizirano je ukupno 423 ispitanika u omjeru 1:1 na kombinaciju (N=211) ili na dabrafenib (N=212). Ispitanici su većinom bili bijelci (>99%) i muškarci (53%), medijana starosne dobi od 56 godina (28% je imalo ≥65 godina). Većina ispitanika imala je bolest stadija IV M1c (67%). Većina ispitanika imala je LDH ≤ GGN (65%), funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj onkološkoj grupi, engl. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 (72%) i visceralnu bolest (73%) na početku. Većina ispitanika imala je BRAF V600E mutaciju (85%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u Tabeli 6. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za grupu koja je primala kombinaciju bio je približno 7 mjeseci duži od onog za monoterapiju dabrafenibom (25,8 mjeseci naspram 18,7 mjeseci) sa 5 godišnjim stopama preživljenja od 32% za grupu koja je primala kombinaciju naspram 27% za monoterapiju dabrafenibom (Tabela 6, slika 1). Čini se da se Kaplan Meierova krivulja OS-a stabilizuje od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 1). Za bolesnike koji su imali normalan nivo laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 40% (95% CI: 31,2; 48,4) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 33% (95% CI: 25,0; 41,0) u grupi koja je primala monoterapiju dabrafenibom, a za bolesnike koji su imali povišen nivo laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 8,4; 26,0) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 14% (95% CI: 6,8; 23,1) u grupi koja je primala monoterapiju dabrafenibom.

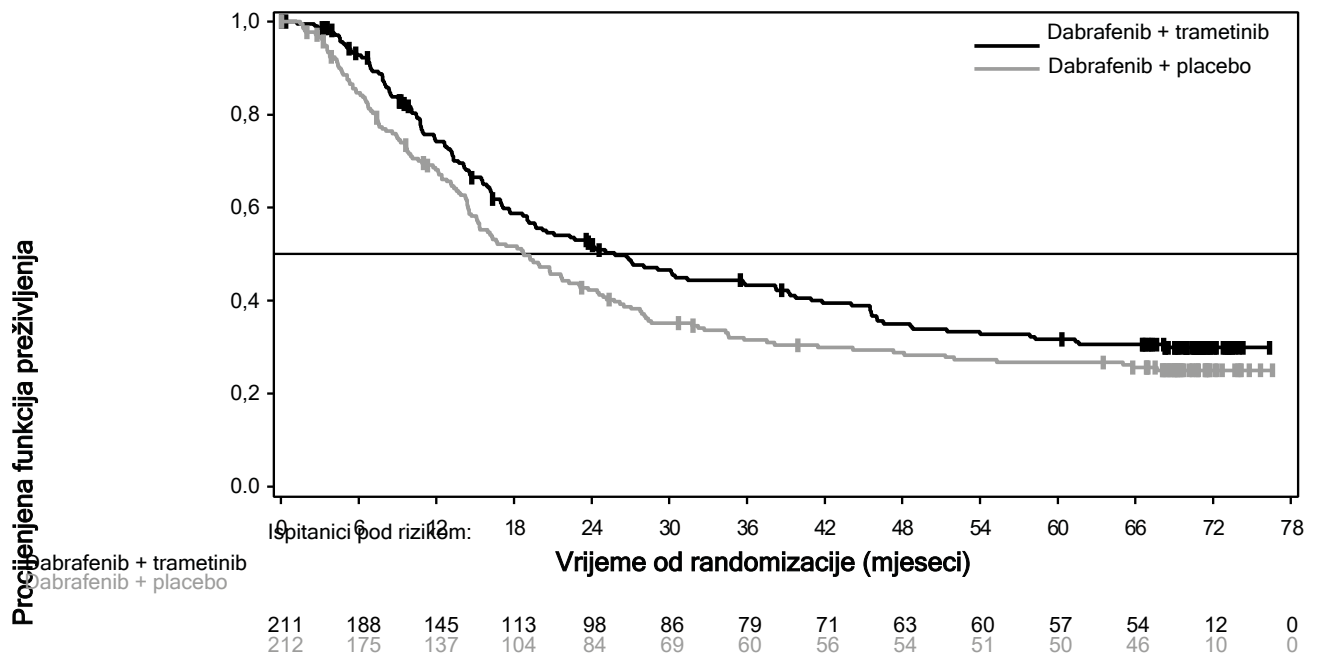
Tabela 6 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK115306 (COMBI-d)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 12. januar 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 10. decembar 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,1 (19,2; ND)	18,7 (15,2; 23,7)	25,8 (19,2; 38,2)	18,7 (15,2; 23,1)
Omjer hazarda (95% CI)	0,71 (0,55; 0,92)		0,80 (0,63; 1,01)	

p-vrijednost	0,011	NP
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
Na 1 godinu	74 (66,8; 79,0)	68 (60,8; 73,5)
Na 2 godine	52 (44,7; 58,6)	42 (35,4; 48,9)
Na 3 godine	43 (36,2; 50,1)	31 (25,1; 37,9)
Na 4 godine	35 (28,2; 41,8)	29 (22,7; 35,2)
Na 5 godina	32 (25,1; 38,3)	27 (20,7; 33,0)

ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo

Slika 1 Kaplan-Meier kriva ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK115306 (ITT populacija)



Poboljšanja za mjeru primarnog ishoda PFS bila su održana tokom 5-godišnjeg vremenskog okvira u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa monoterapijom dabrafenibom. Poboljšanja su također uočena za stopu ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i duže trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) je bilo uočeno u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa monoterapijom dabrafenibom (Tabela 7).

Tabela 7 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK115306 (COMBI-d)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 26. august 2013.)		Ažurirana analiza (završni datum za podatke: 12. januar 2015.)		5 godišnja analiza (završni datum za podatke: 10. decembar 2018.)	
Mjera ishoda	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)	Dabrafenib + trametinib (n=211)	Dabrafenib + placebo (n=212)
PFS^a						
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Omjer rizika (95% CI)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)		0.73 (0.59, 0.91)	
P vrijednost	0.035		<0.001 ^f		NP	
ORR^b % (95% CI)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8, 74.8)	53 (46.3, 60.2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Razlika u ORR-u (95% CI)	15 ^e (5.9, 24.5)		15 ^e (6.0, 24.5)		NP	
P vrijednost	0.0015		0.0014 ^f		NP	
Medijan trajanja odgovora ^c (mjeseci) (95% CI)	9.2 ^d (7.4, ND)	10.2 ^d (7.5, ND)	12.9 (9.4, 19.5)	10.6 (9.1, 13.8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)
^a Preživljenje bez progresije (procjena ispitivača) ^b Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelomičan odgovor ^c Trajanje odgovora ^d U vrijeme izvještavanja većina (≥59%) odgovora koje je procijenio ispitivač bila su još u toku ^e Razlika u ORR-u izračunata na temelju rezultata za ORR koji nije bio zaokružen ^f Ažurirana analiza nije unaprijed planirana i p-vrijednost nije bila prilagođena za višestruko ispitivanje ND = Nije dostignuto NP = Nije primjenjivo						

MEK116513 (COMBI-v)

Ispitivanje MEK116513 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III sa 2 grupe u kojem se upoređivala kombinovana terapija dabrafenibom i trametinibom sa monoterapijom vemurafenibom kod neresektabilnog ili metastatskog melanoma s pozitivnom BRAF V600 mutacijom. Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je OS uz PFS kao ključnu mjeru sekundarnog ishoda. Ispitanici su bili stratificirani prema nivou laktat dehidrogenaze (LDH) (>gornje granice normale (GGN) naspram ≤GGN) i BRAF mutaciji (V600E naspram V600K).

Randomizirano je ukupno 704 ispitanika u omjeru 1:1 ili na kombinaciju ili na vemurafenib. Ispitanici su većinom bili bijelci (>96%) i muškarci (55%), uz medijan starosne dobi od 55 godina (24% imalo je ≥65 godina). Većina ispitanika imala je bolest stadija IV M1c (61% ukupno). Većina ispitanika imala je LDH ≤ GGN (67%), funkcionalni status ECOG 0 (70%) i visceralnu bolest (78%) na početku. Ukupno

je 54% ispitanika imalo <3 mjesta bolesti na početku. Većina ispitanika imala je melanom s pozitivnom BRAF V600E mutacijom (89%). Ispitanici s metastazama na mozgu nisu bili uključeni u ispitivanje.

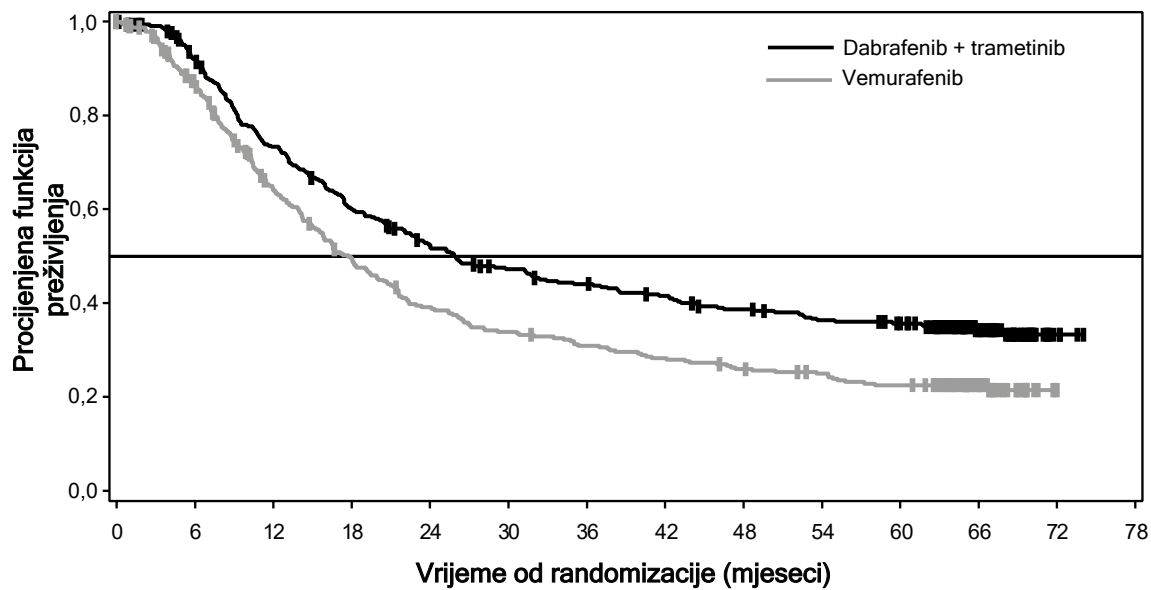
Medijan OS-a i procijenjene 1-godišnje, 2-godišnje, 3-godišnje, 4-godišnje i 5-godišnje stope preživljenja prikazane su u Tabeli 8. Iz analize OS-a na 5 godina, medijan OS-a za grupu koja je primala kombinaciju bio je približno 8 mjeseci duži od onog za monoterapiju vemurafenibom (26,0 mjeseci naspram 17,8 mjeseci) sa 5-godišnjim stopama preživljenja od 36% za grupu koja je primala kombinaciju naspram 23% za monoterapiju vemurafenibom (Tabela 8, slika 2). Čini se da se Kaplan Meierova krivulja OS-a stabilizira od 3. do 5. godine (vidjeti sliku 2). Za bolesnike koji su imali normalan nivo laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 46% (95% CI: 38,8; 52,0) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 28% (95% CI: 22,5; 34,6) u grupi koja je primala monoterapiju vemurafenibom, a za bolesnike koji su imali povišen nivo laktat dehidrogenaze na početku, 5-godišnja stopa ukupnog preživljenja bila je 16% (95% CI: 9,3; 23,3) u grupi koja je primala kombinaciju naspram 10% (95% CI: 5,1; 17,4) u grupi koja je primala monoterapiju vemurafenibom.

Tabela 8 Rezultati ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK116513 (COMBI v)

	Analiza OS-a (završni datum za podatke: 13. mart 2015.)		Analiza 5-godišnjeg OS-a (završni datum za podatke: 08. oktobar 2018.)	
	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
Broj bolesnika				
Umrli (događaj), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Procjene OS-a (mjeseci)				
Medijan (95% CI)	25,6 (22,6; ND)	18,0 (15,6; 20,7)	26,0 (22,1; 33,8)	17,8 (15,6; 20,7)
Prilagođen omjer hazarda (95% CI)	0,66 (0,53; 0,81)		0,70 (0,58; 0,84)	
p-vrijednost	< 0,001		NP	
Procjena ukupnog preživljenja, % (95% CI)	Dabrafenib + trametinib (n=352)		Vemurafenib (n=352)	
Na 1 godinu	72 (67; 77)		65 (59; 70)	
Na 2 godine	53 (47,1; 57,8)		39 (33,8; 44,5)	
Na 3 godine	44 (38,8; 49,4)		31 (25,9; 36,2)	
Na 4 godine	39 (33,4; 44,0)		26 (21,3; 31,0)	
Na 5 godina	36 (30,5; 40,9)		23 (18,1; 27,4)	

ND = Nije dostignuto, NP = Nije primjenjivo

Slika 2 Kaplan-Meier kriva ukupnog preživljenja za ispitivanje MEK116513



Ispitanici pod rizikom:

Dabrafenib + trametinib	352	311	246	201	171	151	140	130	118	109	104	49	4	0
Vemurafenib	352	287	201	154	120	104	94	86	78	72	65	30	1	0

Poboljšanja za mjeru sekundarnog ishoda PFS bila su održana tokom 5-godišnjeg vremenskog okvira u grupi koja je primala kombinaciju u usporedbi sa monoterapijom vemurafenibom. Poboljšanja su također uočena za ORR i duži DoR bio je uočeno u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa monoterapijom vemurafenibom (Tabela 9).

Tabela 9 Rezultati djelotvornosti za ispitivanje MEK116513 (COMBI-v)

	Primarna analiza (završni datum za podatke: 17. april 2014.)		5 godišnja analiza (završni datum za podatke: 08. oktobar 2018.)	
Mjera ishoda	Dabrafenib + trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
PFS^a				
Progresivna bolest ili smrt, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Medijan PFS-a (mjeseci) (95% CI)	11.4 (9.9; 14.9)	7.3 (5.8; 7.8)	12.1 (9.7; 14.7)	7.3 (6.0; 8.1)
Omjer rizika (95% CI)	0.56 (0.46; 0.69)		0.62 (0.52; 0.74)	
P vrijednost	< 0.001		NP	
ORR^b % (95% CI)	64 (59.1; 69.4)	51 (46.1; 56.8)	67 (62.2; 72.2)	53 (47.2; 57.9)
Razlika u ORR-u (95% CI)	13 (5.7; 20.2)		NP	
P vrijednost	0.0005		NP	
Trajanje odgovora (mjeseci)^c				
Medijan (95% CI)	13.8 ^d (11.0; NP)	7.5 ^d (7.3; 9.3)	13.8 (11.3; 18.6)	8.5 (7.4; 9.3)
^a Preživljenje bez progresije (procjena ispitivača) ^b Ukupna stopa odgovora = kompletan odgovor + djelomični odgovor ^c Trajanje odgovora ^d U vrijeme izvješćivanja većina (59% za dabrafenib+trametinib i 42% za vemurafenib) odgovora koje je procijenio ispitivač bila je još u toku ND = Nije dostignuto NP = Nije primjenjivo				

Prethodna terapija BRAF inhibitorom

Postoje ograničeni podaci za bolesnika koji su uzimali kombinaciju dabrafeniba s trametinibom u kojih je došlo do progresije tokom prethodne terapije BRAF inhibitorom.

Dio B ispitivanja BRF113220 uključivao je kohortu od 26 bolesnika kod kojih je došlo do progresije tokom terapije BRAF inhibitorom. Kombinacija trametiniba 2 mg jedanput na dan i dabrafeniba 150 mg dvaput na dan pokazala je ograničenu kliničku aktivnost kod bolesnika u kojih je došlo do progresije tokom terapije BRAF inhibitorom. Potvrđena stopa odgovora prema procjeni ispitivača bila je 15% (95% CI: 4.4, 34.9), a medijan PFS-a bio je 3.6 mjeseci (95% CI: 1.9, 5.2). Slični rezultati bili su uočeni u 45 bolesnika koji su prešli s monoterapije dabrafenibom na kombinaciju trametinib 2 mg jedanput na dan i dabrafenib 150 mg dvaput na dan u dijelu C ovog ispitivanja. U tih bolesnika uočena je potvrđena stopa odgovora od 13% (95% CI: 5.0, 27.0) uz medijan PFS-a od 3.6 mjeseci (95% CI: 2, 4).

Bolesnici s metastazama na mozgu

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom bile su proučavane u nerandomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II s više centara (ispitivanje COMBI-MB) u bolesnika s melanomom pozitivnim na BRAF mutaciju koji je metastazirao na mozak. Ukupno 125 bolesnika bilo je uključeno u četiri kohorte:

- Kohorta A: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.

- Kohorta B: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600E mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu s prethodnom lokalnom terapijom usmjerenom na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta C: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/K/R mutacijom s asimptomatskim metastazama u mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1.
- Kohorta D: bolesnici s melanomom s pozitivnom BRAFV600D/E/K/R mutacijom sa simptomatskim metastazama u mozgu, s ili bez prethodne lokalne terapije usmjerene na mozak i ECOG funkcionalnim statusom od 0 ili 1 ili 2.

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bio je intrakranijalni odgovor u Kohorti A, definisan kao postotak bolesnika s potvrđenim intrakranijalnim odgovorom, određen pomoću modificiranog „Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora“, verzija 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST), a prema procjeni ispitivača. Intrakranijalni odgovori u Kohortama B, C i D prema procjeni ispitivača bili su mjere sekundarnog ishoda ispitivanja. Zbog male veličine uzoraka koja se vidi po širokom 95% CI, rezultate Kohorti B, C i D treba oprezno interpretirati. Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tabeli 10.

Tabela 10 Podaci o djelotvornosti prema procjeni ispitivača u ispitivanju COMBI-MB

Mjere ishoda/ procjena	Populacija svih liječenih bolesnika			
	Kohorta A N=76	Kohorta B N=16	Kohorta C N=16	Kohorta D N=17
Stopa intrakranijalnog odgovora, % (95 % CI)	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	59% (32,9; 81,6)
Trajanje intrakranijalnog odgovora, medijan, mjeseci (95% CI)	6,5 (4,9; 8,6)	7,3 (3,6; 12,6)	8,3 (1,3; 15,0)	4,5 (2,8; 5,9)
Stopa ukupnog odgovora, % (95% CI)	59% (47,3; 70,4)	56% (29,9; 80,2)	44% (19,8; 70,1)	65% (38,3; 85,8)
Preživljenje bez progresije bolesti, medijan, mjeseci (95% CI)	5,7 (5,3; 7,3)	7,2 (4,7; 14,6)	3,7 (1,7; 6,5)	5,5 (3,7; 11,6)
Ukupno preživljenje, medijan, mjeseci (95% CI)	10,8 (8,7; 17,9)	24,3 (7,9; ND)	10,1 (4,6; 17,6)	11,5 (6,8; 22,4)
CI = interval pouzdanosti, ND = nije dostignuto				

- **Monoterapija dabrafenibom**

Djelotvornost dabrafeniba u liječenju odraslih pacijenta s inoperabilnim ili metastatskim melanomom pozitivnim na BRAF V600 mutaciju procijenjena je u 3 ispitivanja (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], i BRF113710 [BREAK-2]) uključujući pacijente s BRAF V600E i/ili V600K mutacijama.

U ova ispitivanja je uključeno ukupno 402 ispitanika s BRAF V600E i 49 ispitanika s BRAF V600K mutacijom. Pacijenti s melanomom s drugim BRAF mutacijama, izuzev mutacije V600E, bili su isključeni iz ispitivanja djelotvornosti, a ispitivanja s jednom grupom pokazala su manju aktivnost kod tumora s mutacijom V600K nego kod onih s mutacijom V600E.

Nema raspoloživih podataka o pacijentima s melanomom koji nose BRAF V600 mutacije osim onih s V600E i V600K. Djelotvornost dabrafeniba u pacijenta koji su ranije liječeni inhibitorima protein kinaze nije bila ispitivana.

Pacijenti koji nisu ranije liječeni (Rezultati Faze III ispitivanja [BREAK-3])

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba procijenjene su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze III [BREAK 3] gdje je uspoređivan dabrafenib s dakarbazinom (DTIC) kod ranije neliječenih pacijenta pozitivnih na BRAF V600E mutaciju s uznapredovalim (inoperabilnim, stadij III) ili metastatskim (stadij IV) melanomom. Pacijenti s melanomom s drugim BRAF mutacijama osim mutacije V600E su bili isključeni.

Primarni cilj ispitivanja bilo je procijeniti djelotvornost dabrafeniba u usporedbi s DTIC-om s obzirom na PFS prema procjeni ispitivača. Pacijenti DTIC kraka su smjeli preći na liječenje dabrafenibom nakon nezavisne radiološke potvrde početne progresije. Početne karakteristike su bile uravnotežene između terapijskih grupa. Šezdeset posto pacijenta su bili muškarci i 99,6% bijelci; medijan starosne dobi je bio 52 godine s 21% pacijenta ≥ 65 godina, 98,4% je imalo ECOG status 0 ili 1, a 97% pacijenta je imalo metastatsku bolest.

U prethodno određenoj analizi s podacima zaključenim 19. decembra 2011., dosegnuto je značajno poboljšanje primarnog ishoda PFS (HR = 0,30; 95% CI 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). Rezultati djelotvornosti iz primarne analize i post-hoc analize s dodanim podacima o praćenju tokom 6 mjeseci, sažeto su prikazani u Tabeli 11. Podaci o OS-u iz daljnje post-hoc analize temeljene na podacima sa zaključnim datumom 18. decembra 2012. prikazani su na Slici 3.

Tabela 11 Djelotvornost u ranije neliječenih pacijenta (ispitivanje BREAK-3, 25. juni 2012.)

	Podaci od 19. decembra 2011.		Podaci od 25. juna 2012.	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Preživljenje bez progresije bolesti				
Medijan, mjeseci (95% CI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
HR (95% CI)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Ukupni odgovor^a				
% (95% CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Trajanje odgovora				
Medijan, mjeseci (95% CI)	N=99 5,6 (4,8; ND)	N=12 ND (5,0; NR)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)
Skraćenice: CI: interval pouzdanosti; DTIC: dakarbazin; HR: omjer rizika; ND: nije dostignuto				
^a Definisan kao potvrđeni potpuni + djelomični odgovor.				

Prema podacima od 25. juna 2012., 35 ispitanika (55,6%) od 63 randomiziranih na DTIC je prešlo na dabrafenib, te je 63% ispitanika randomiziranih na dabrafenib i 79% ispitanika randomiziranih na DTIC imalo progresiju bolesti ili je umrlo. Medijan PFS-a nakon prelaska bio je 4,4 mjeseca.

Tabela 12 Podaci o preživljenju iz primarne i post-hoc analize

Zaključni datum	Terapija	Broj smrti (%)	Omjer rizika (95% CI)
19. decembar 2011.	DTIC	9 (14%)	0,61 (0,25; 1,48) ^(a)
	dabrafenib	21 (11%)	
25. juni 2012.	DTIC	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) ^(a)
	dabrafenib	55 (29%)	
18. decembar 2012.	DTIC	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) ^(a)
	dabrafenib	78 (42%)	
^(a) Pacijenti nisu cenzurirani prilikom prelaska			

Podaci o OS-u iz daljnje post-hoc analize temeljene na podacima sa zaključno 18. decembra 2012. pokazali su da dvanaestomjesečno ukupno preživljavanje (OS) iznosi 63% za DTIC i 70% za dabrafenib.

Slika 3 Kaplan-Meier kriva ukupnog preživljenja (BREAK-3) (18. decembar 2012.)



Pacijenti s metastazama mozga (Rezultati iz ispitivanja faze II (BREAK-MB))

BREAK-MB je bilo multicentrično otvoreno ispitivanje faze II, u dvije grupe dizajnirano za procjenu intrakranijalnog odgovora na dabrafenib u ispitanika s histološki potvrđenim melanomom s metastazama mozga (stadij IV) i pozitivnom BRAF mutacijom (V600E ili V600K). Ispitanici su grupisani u Kohortu A (ispitanici koji ranije nisu primali lokalnu terapiju za metastaze mozga) ili Kohorta B (ispitanici koji su ranije primali lokalnu terapiju za metastaze mozga).

Mjera primarnog ishoda ispitivanja bila je ukupna stopa intrakranijalnog odgovora (OIRR) u populaciji pacijenta s V600E mutacijom, prema procjeni ispitivača. Potvrđeni OIRR i ostali rezultati djelotvornosti prema procjeni ispitivača prikazani su u Tabeli 13.

Tabela 13 Podaci o djelotvornosti u pacijenta s metastazama mozga (ispitivanje BREAK-MB)

	Populacija svih ispitanika koji su primali lijek			
	BRAF V600E (Primarni)		BRAF V600K	
	Kohorta A N=74	Kohorta B N=65	Kohorta A N=15	Kohorta B N=18
Stopa ukupnog intrakranijalnog odgovora; % (95% CI)^a	39% (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31% (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)
Trajanje intrakranijalnog odgovora, medijan, mjeseci (95% CI)	N=29 4,6 (2,8; ND)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (ND; ND)	N=4 3,8 (ND; ND)
Ukupni odgovor, % (95% CI)^a	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Trajanje odgovora, medijan, mjeseci (95% CI)	N=28 5,1 (3,7; ND)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NP	N=5 3,1 (2,8; ND)
Preživljenje bez progresije bolesti, medijan, mjeseci (95% CI)	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Ukupno preživljenje, medijan, mjeseci (95% CI)	7,6 (5,9; ND)	7,2 (5,9; ND)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; ND)
Medijan, mjeseci	7,6 (5,9; ND)	7,2 (5,9; ND)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; ND)

Skraćenice: CI: interval pouzdanosti; ND: nije dostignuto; NP: nije primjenjivo

^a Potvrđen odgovor

^b Ovo je ispitivanje dizajnirano za potvrdu ili odbacivanje nulte hipoteze OIRR ≤10% (temeljeno na ranijim podacima) u prilog alternativne hipoteze OIRR ≥30% u ispitanika s BRAF V600E mutacijom.

Pacijenti koji ranije nisu liječeni ili nakon neuspjeha barem jedne ranije sistemske terapije (Rezultati

Faze II [BREAK-2]

BRF113710 (BREAK-2) je bilo multicentrično ispitivanje s jednom granom u koju je bilo uključeno 92 ispitanika s metastatskim melanomom (stadij IV) s potvrđenom BRAF V600E ili V600K mutacijom melanoma.

Potvrđena stopa odgovora prema procjeni ispitivača u pacijenta s BRAF V600E metastatskim melanomom (n=76) iznosila je 59% (95% CI: 48,2; 70,3), a medijan DoR-a 5,2 mjeseca (95% CI: 3,9; nije bilo moguće izračunati) na osnovu medijana vremena praćenja od 6,5 mjeseci. U pacijenta s BRAF V600K pozitivnim metastatskim melanomom (n=16) stopa odgovora je bila 13% (95% CI: 0,0; 28,7), s medijanom DoR-a od 5,3 mjeseci (95% CI: 3,7; 6,8). Iako ograničeno malim brojem pacijenata, medijan ukupnog preživljenja je bio u skladu s podacima o pacijentima s tumorom pozitivnim na BRAF V600E mutaciju.

Adjuvantno liječenje melanoma stadija III

BRF115532 (COMBI-AD)

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom je ispitivana u fazi III multicentričnog, randomiziranog dvostruko-slijepog, placebom-kontrolisanog otvorenog ispitivanja u bolesnika sa stadijem III (Stadij IIIA [metastaza na limfnim čvorovima >1 mm], IIIB, ili IIIC) kožnog melanoma s BRAF V6000 E/K mutacijom, nakon kompletne resekcije.

Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 da primaju ili kombinovanu terapiju (dabrafenib 150 mg dva put dnevno i trametinib 2 mg jednom dnevno) ili dva placebo tokom perioda od 12 mjeseci. Uključivanje je zahtijevalo kompletnu resekciju melanoma s kompletnom limfadenotomijom unutar 12 sedmica prije randomizacije. Nije bilo dozvoljeno bilo kakvo prethodno sistemsko liječenje protiv karcinoma, uključujući radioterapiju. Bolesnici s prethodnim malignitetom u anamnezi su mogli biti uključeni, ukoliko su bili bez prisustva bolesti tokom najmanje 5 godina. Bolesnici s malignitetima s potvrđenim aktivirajućim RAS mutacijama nisu mogli biti uključeni. Bolesnici su stratificirani prema BRAF statusu mutacije (V600E naspram V600K) i stadiju bolesti prije operacije uz korištenje 7. izdanja AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) sistema za određivanje stadija melanoma (engl. *7th edition, Melanoma Staging System*) (Prema podstadijima bolesti unutar stadija III) koji pokazuje različite nivoe zahvaćenosti limfnih čvorova te primarne veličine tumora i ulceracije). Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bila je preživljavanje bez relapsa (eng. *relapse-free survival*, RFS), definisano kao vrijeme od randomizacije do povratka bolesti ili smrti bilo kog uzroka. Radiološka procjena tumora se vršila svaka 3 mjeseca tokom prve dvije godine i svakih 6 mjeseci nakon toga, do pojave prvog relapsa. Mjere sekundarnog ishoda uključuju ukupno preživljavanje (OS; ključna sekundarna mjera ishoda), nepojavljivanje relapsa (eng. *freedom from relapse* - FFR) i preživljavanje bez pojave udaljenih metastaza (engl. *distant metastasis-free survival*, DMFS).

Ukupno 870 bolesnika je randomizirano na kombinovanu terapiju (n=438) i placebo (n=432). Većina bolesnika su bili bijelci (99%) i muškarci (55%) uz medijan dobi od 51 godine (18% je bilo ≥65 godina). Ispitivanje je uključilo bolesnike sa svim sub-stadijima stadija III bolesti prije resekcije; 18% ovih bolesnika je imalo zahvaćenost limfnih čvorova uočljivo samo mikroskopom i nisu imali primarnu ulceraciju tumora. Većina bolesnika je imala BRAF V600E mutaciju (91%).

Medijan trajanja praćenja u vrijeme primarne analize je bio 2.83 godine u dabrafenib i trametinib kombinovanoj grupi i 2.75 godina u placebo grupi.

Rezultati primarne analize RFS su predstavljeni u Tabeli 14. Ispitivanje je pokazalo statistički značajnu razliku za primarni ishod RFS-a prema procjeni ispitivača između liječenih grupa, medijanom RFS od 16.6 mjeseci za placebo grupu i još nije postignut za kombinovanu grupu (HR: 0.47; 95% CI: (0.39, 0.58); $p=1.53 \times 10^{-14}$). Uočeni RFS benefit je konzistentno pokazan među podgrupama bolesnika, uključujući godine, spol i rasu. Rezultati su također konzistentni kroz stratifikacijske faktore za stadij bolesti i BRAF V600 mutacijski tip. Medijan RFS je bio 16.6 mjeseci za placebo grupu i još nije dostignut za kombinovanu grupu.

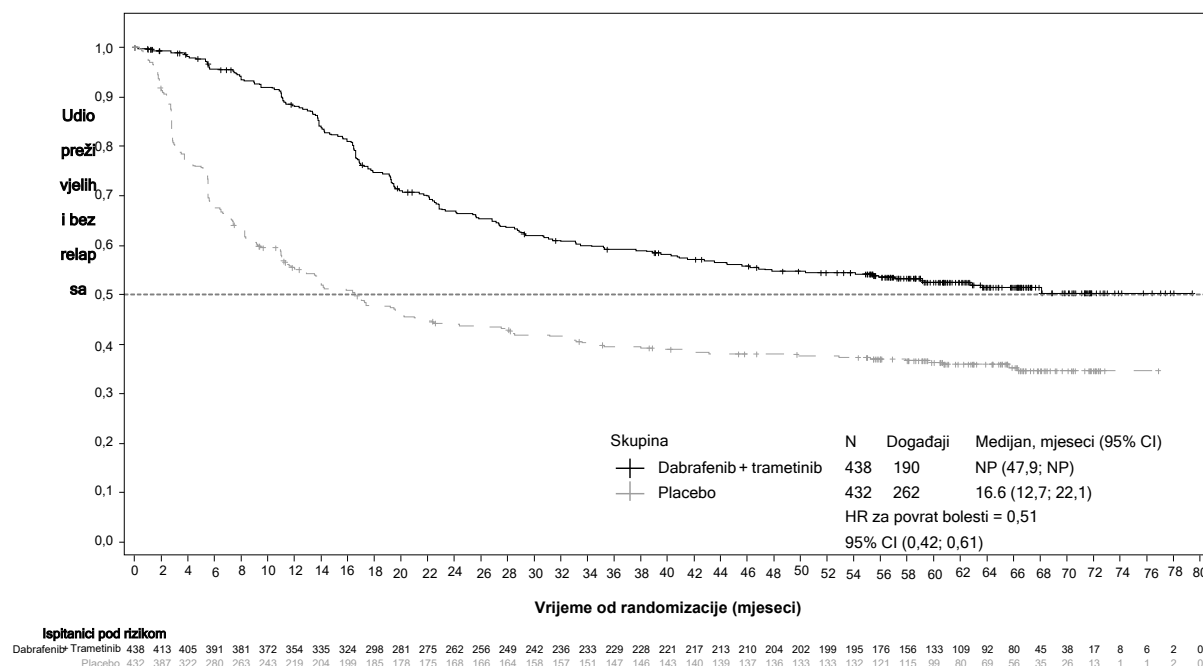
Tabela 14 RFS rezultati prema procjeni istraživača za Ispitivanje BRF115532 (COMBI-AD primarna analiza)

RFS parameter	Dabrafenib + Trametinib N=438	Placebo N=432
Broj događaja, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Rekurencija	163 (37%)	247 (57%)
Relapsirana s udaljenim metastazama	103 (24%)	133 (31%)
Smrt	3 (<1%)	1 (<1%)
Medijan (mjeseci) (95% CI)	NE (44.5, NE)	16.6 (12.7, 22.1)
Omjer rizika (HR) ^[1] (95% CI) p-vrijednost ^[2]	0.47 (0.39, 0.58) 1.53×10 ⁻¹⁴	
1-godišnja stopa (95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.56 (0.51, 0.61)
2- godišnja stopa (95% CI)	0.67 (0.63, 0.72)	0.44 (0.40, 0.49)
3- godišnja stopa (95% CI)	0.58 (0.54, 0.64)	0.39 (0.35, 0.44)

[1] Omjer rizika (HR) je dobiven iz stratificiranog Pike modela.
[2] P-vrijednost je dobivena iz dvostranog stratificiranog logrank testa (faktori stratifikacije su bili stadij bolesti - IIIA vs. IIIB vs. IIIC - and BRAF V600 tip mutacije - V600E vs. V600K)
NE = nije moguće procijeniti

Na osnovu ažuriranih podataka s dodatih 29 mjeseci praćenja u poređenju s primarnom analizom (minimalno praćenje 59 mjeseci), RFS benefit je održan s procijenjenim HR od 0.51 (95% CI: (0.42, 0.61) (Slika 4). 5-godišnja stopa RFS-a bila je 52% (95% CI: 48, 58) u grupi koja je primala kombinaciju u poređenju sa 36% (95% CI: 32, 41) u grupi koja je primala placebo.

Slika 4 Kaplan-Meier RFS krivulja za Ispitivanje BRF1125532 (ITT populacija, ažurirani rezultati)



U vrijeme završne analize OS-a, medijan trajanja praćenja bio je 8,3 godine u grupi koja je primala kombinaciju i 6,9 godina u grupi koja je primala placebo. Primijećena razlika u OS-u nije bila statistički značajna (HR: 0,80; 95% CI: 0,62; 1,01) sa 125 događaja (29%) u grupi koja je primala kombinaciju i 136 događaja (31%) u grupi koja je primala placebo. Procijenjene 5 godišnje stope OS-a bile su 79% u grupi koja je primala kombinaciju i 70% u grupi koja je primala placebo, a procijenjene 10 godišnje stope OS-a bile su 66% u grupi koja je primala kombinaciju i 63% u grupi koja je primala placebo.

Rak pluća nemalih ćelija

Ispitivanje BRF113928

Djelotvornost i sigurnost dabrafeniba u kombinaciji s trametinibom ispitivane su u multicentričnom, nerandomizovanom, otvorenom ispitivanju faze II s tri kohorte, u koje su bili uključeni bolesnici s NSCLC-om stadija IV s BRAF V600E mutacijom. Primarna mjera ishoda bio je ORR određen pomoću RECIST 1.1 prema procjeni ispitivača. Sekundarne mjere ishoda uključivale su DoR, PFS, OS, sigurnost i populacijsku farmakokinetiku. ORR, DoR i PFS procijenio je i nezavisni odbor za procjenu u sklopu analize osjetljivosti.

Kohorte su bile uključene sekvencijski:

- Kohorta A: monoterapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan), uključeno 84 bolesnika. 78 bolesnika prethodno je primalo sistemsku terapiju za svoju metastatsku bolest.
- Kohorta B: kombinovana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), uključeno 59 bolesnika. 57 bolesnika imalo je 1-3 linije prethodne sistemske terapije za svoju metastatsku bolest. 2 bolesnika nije prethodno primalo sistemsku terapiju i bilo je uključeno u analizu za bolesnike uključene u Kohortu C.
- Kohorta C: kombinovana terapija (dabrafenib 150 mg dvaput na dan i trametinib 2 mg jedanput na dan), 34 bolesnika. Svi su bolesnici primali ispitivani lijek kao prvu liniju terapije za metastatsku bolest.

Od ukupno 93 bolesnika koliko ih je bilo uključeno u kohorte B i C koje su primale kombinovanu terapiju, većina su bili bijelci (>90%), sa sličnim omjerom žena u odnosu na muškarce (54% naspram 46%), uz medijan dobi od 64 godine u bolesnika na drugoj ili višoj liniji terapije, te 68 godina u bolesnika na prvoj liniji. Većina bolesnika (94%) uključenih u kohorte liječene kombinovanom terapijom imala je ECOG funkcionalni status od 0 ili 1.26 (28%) nikada nije pušilo. Većina bolesnika imala je neskvamoznu histologiju. U prethodno liječenoj populaciji, 38 bolesnika (67%) imalo je jednu liniju antitumorske sistemske terapije za metastatsku bolest.

Za vrijeme primarne analize, ORR kao primarna mjera ishoda prema procjeni ispitivača u populaciji na prvoj liniji terapije bio je 61,1% (95% CI, 43,5%, 76,9%), a u prethodno liječenoj populaciji bio je 66,7% (95% CI, 52,9%, 78,6%). Tim je postotcima postignuta statistička značajnost za odbacivanje nulte hipoteze da je ORR za dabrafenib u kombinaciji s trametinibom za ovu populaciju s NSCLC-om iznosio manje od 30% ili 30%. Rezultati za ORR koje je procijenio neovisni odbor za procjenu bili su u skladu s procjenom ispitivača. Djelotvornost kombinacije s trametinibom bila je superiorna u neizravnom poređenju s monoterapijom dabrafenibom u Kohorti A. Završna analiza djelotvornosti provedena 5 godina nakon prve doze posljednjeg ispitanika prikazana je u Tabeli 15.

Tabela 15 Sažetak djelotvornosti u kohortama na kombinovanom načinu liječenja na osnovu procjene ispitivača i nezavisne radiološke procjene

Mjera ishoda	Analiza	Kombinacija u 1. liniji N=36 ¹	Kombinacija u 2. i višim linijama N=57 ¹
Ukupni potvrđeni odgovor n (%) (95% CI)	Od strane ispitivača	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	39 (68,4%) (54,8; 80,1)
	Od strane Nezavisnog odbora za procjenu	23 (63,9%) (46,2; 79,2)	36 (63,2%) (49,3; 75,6)
Medijan DoR-a Mjeseci (95% CI)	Od strane ispitivača	10,2 (8,3; 15,2)	9,8 (6,9; 18,3)
	Od strane Nezavisnog odbora za procjenu	15,2 (7,8; 23,5)	12,6 (5,8; 26,2)
Medijan PFS-a Mjeseci (95% CI)	Od strane ispitivača	10,8 (7,0; 14,5)	10,2 (6,9; 16,7)
	Od strane Nezavisnog odbora za procjenu	14,6 (7,0; 22,1)	8,6 (5,2; 16,8)
Medijan OS-a Mjeseci (95% CI)	-	17,3 (12,3; 40,2)	18,2 (14,3; 28,6)
¹ Završni datum za podatke: 7. januar 2021.			

Produženje QT intervala

Najteži slučaj produženja QTc od > 60 milisekundi (ms) zabilježen je u 3% pacijenta koji su primali dabrafenib (jedan > 500 ms u objedinjenoj populaciji u kojoj se ispivala sigurnost). U ispitivanju faze III MEK115306 niti jedan bolesnik liječen trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom nije imao najteži slučaj produženja QTcB > 500 ms; u 1% (3/209) bolesnika QTcB bio je povećan za više od 60 ms u odnosu na početnu vrijednost. U ispitivanju faze III MEK116513 četiri bolesnika (1%) liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom imali su povećanje QTcB 3. stepena (> 500 ms). Dvoje od tih bolesnika imalo je povećanje QTcB 3. stepena (> 500 ms) koje je ujedno bilo i povećanje > 60 ms od početne vrijednosti.

Potencijalni učinak dabrafeniba na produženje QT intervala procjenjivan je u ciljanom QT ispitivanju sa višetrukim dozama. Supraterapijska doza od 300 mg dabrafeniba dva puta dnevno primjenjivana je u 32 ispitanika sa tumorima pozitivnim na BRAF V600 mutaciju. Nije uočen klinički značajan učinak dabrafeniba ili njegovih metabolita na QTc interval.

Ostala ispitivanja - analiza zbrinjavanja pireksije

Ispitivanje CPDR001F2301 (COMBI-i) i ispitivanje CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Pireksija je uočena kod bolesnika liječenih kombinovanom terapijom dabrafenib i trametinib. U početnim registracijskim ispitivanjima za kombinovanu terapiju kod neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-d i COMBI-v; ukupni N=559) i kod adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-AD, N=435) bilo je preporučeno privremeno prekinuti samo dabrafenib u slučaju pireksije (vrućica $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). U sljedeća dva ispitivanja neresektabilnog ili metastatskog melanoma (COMBI-i kontrolna skupina, N=264) i adjuvantnog liječenja melanoma (COMBI-Aplus, N=552), savjetovan je privremeni prekid oba lijeka kada je bolesnikova tjelesna temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus), ili kod prvog simptoma pireksije (COMBI-i; COMBI-Aplus za recidivirajuću pireksiju). U COMBI-i i COMBI-Aplus bila je manja incidencija pireksije 3./4. stepena, komplikovane pireksije, hospitalizacije zbog ozbiljne pireksije kao štetnog događaja od posebnog interesa (engl. *adverse events of special interest*, AESI) uslijed ozbiljne pireksije, vremena provedenog u AESI-jima uslijed pireksije, te trajnog prekida primjene oba lijeka zbog AESI-ja uslijed pireksije (posljednje navedeno samo kod adjuvantnog

liječenja) u poređenju s COMBI-d, COMBI-v i COMBI-AD. Ispitivanje COMBI-Aplus postiglo je svoju primarnu mjeru ishoda s objedinjenom stopom od 8,0% (95% CI: 5,9; 10,6) za pireksiju 3./4. stepena, hospitalizacije zbog pireksije ili trajnog prekida primjene lijeka zbog pireksije u poređenju sa 20,0% (95% CI: 16,3; 24,1) za kontrolu iz prethodnog ispitivanja (COMBI-AD).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je odgodila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka dabrafenib u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za melanom i solidne maligne tumore (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Dabrafenib se apsorbuje oralno pri čemu je medijan vremena postizanja vršne koncentracije u plazmi 2 sata nakon primjene doze. Srednja vrijednost apsolutne bioraspoloživosti dabrafeniba primijenjenog peroralno je 95% (90% CI: 81, 110%). Izloženost dabrafenibu (C_{max} i AUC) povećavala se proporcionalno dozi između 12 i 300 mg nakon primjene u jednoj dozi, ali je povećanje bilo manje proporcionalno dozi nakon dva puta na dan ponovljene doze. Smanjenje izloženosti bilo je opaženo s ponovljenim doziranjem, vjerovatno kao posljedica indukcije vlastitog metabolizma. Srednja vrijednost omjera nakupljanja AUC dan18/dan1 bila je 0,73. Nakon primjene 150 mg dva puta na dan, geometrijska sredina C_{max} , AUC(0- τ) i koncentracije prije doze (C) bile su 1478 ng/ml, 4341 ng*hr/ml i 26 ng/ml.

Primjena dabrafeniba uz hranu smanjila je bioraspoloživost (C_{max} i AUC smanjeni za 51% odnosno 31%) i odgodila je apsorpciju kapsula dabrafeniba u usporedbi s primjenom natašte.

Distribucija

Dabrafenib se veže za ljudske proteine plazme i vezan je 99,7%. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene intravenske mikrodoze je 46 l.

Biotransformacija

Metabolizam dabrafeniba je primarno posredovan s CYP2C8 i CYP3A4 kako bi nastao hidroksi-dabrafenib, koji se dalje oksidira putem CYP3A4 i stvara karboksi-dabrafenib. Karboksi-dabrafenib se može dekarboksilirati kroz neenzimatski proces pri čemu se stvara dezmetil-dabrafenib. Karboksi-dabrafenib se izlučuje u žuči i urinu. Dezmetil-dabrafenib se također može stvarati u crijevima i reapsorbirati. CYP3A4 metabolizira dezmetil-dabrafenib u oksidativne metabolite. Poluvrijeme hidroksi-dabrafeniba usporedivo je s ishodišnim spojem koji ima poluvrijeme od 10 sati, dok karboksi- i dezmetil-metaboliti imaju duže poluvrijeme (21-22 sata). Srednji AUC omjeri metabolita i roditeljskog spoja nakon primjene ponovljenih doza bile su 0,9, 11 i 0,7 za hidroksi-, karboksi-, i dezmetil-dabrafenib. Temeljeno na izloženosti, relativnoj potentnosti i farmakokinetičkim karakteristikama, oba spoja, hidroksi- i dezmetil-dabrafenib vjerovatno pridonose kliničkoj aktivnosti dabrafeniba; dok je značajnost karboksi-dabrafeniba malo vjerovatna.

Interakcije sa lijekovima

Efekti drugih lijekova na dabrafenib

Dabrafenib je *in vitro* supstrat humanog P-glikoproteina (Pgp) i humanog BCRP-a. Međutim, ovi transporteri imaju minimalni učinak na oralnu bioraspoloživost i eliminaciju dabrafeniba te je rizik od klinički značajne interakcije lijekova s inhibitorima Pgp-a ili BCRP-a nizak. *In vitro* nije dokazano da su dabrafenib i njegova 3 glavna metabolita inhibitori Pgp-a.

Efekti dabrafeniba na druge lijekove

Iako su dabrafenib i njegovi metaboliti, hidroksidabrafenib, karboksidabrafenib i dezmetildabrafenib, bili inhibitori humanih transportera organskih aniona (OAT) 1 i OAT3 *in vitro*, i dabrafenib i njegov dezmetil metabolit su inhibitori transportera organskih kationa 2 (OCT2) *in vitro*, na osnovu kliničke izloženosti dabrafenibu i njegovim metabolitima rizik od interakcije lijeka s drugim lijekom na tim transporterima je minimalan.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije dabrafeniba nakon intravenske primjene jedne mikrodoze je 2,6 sati. Poluvrijeme eliminacije dabrafeniba nakon jedne oralne doze je 8 sati zahvaljujući eliminaciji koja je nakon peroralne primjene, limitirana apsorpcijom (flip-flop farmakokinetika). i.v. klirens plazme je 12 l/h.

Nakon oralne doze, glavni put eliminacije je metabolizam, posredovan s CYP3A4 i CYP2C8. Spojevi koji potiču od dabrafeniba se primarno izlučuju stolicom, 71% oralne doze pronađeno je u stolici, 23% doze pronađeno je u urinu samo u obliku metabolita.

Posebne populacije pacijenta

Oštećenje funkcije jetre

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je na to da blago povišeni nivoi bilirubina i/ili AST (na osnovu klasifikacije Nacionalnog instituta za tumore [NCI]) ne utiču značajno na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene. Dodatno, blago oštećenje funkcije jetre definisano bilirubinom i AST nije imalo značajan učinak na plazmatske koncentracije metabolita dabrafeniba. Nisu dostupni podaci za pacijente s umjerenim i teškim oštećenjem jetre. Kako su jetreni metabolizam i izlučivanje putem žuči primarni putevi eliminacije dabrafeniba i njegovih metabolita, dabrafenib treba primijenjivati s oprezom u pacijenta s umjerenim do teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je na to da umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utiče na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene. Iako su podaci za umjereno oštećenje funkcije bubrega ograničeni, oni mogu ukazivati da ne postoji klinički značajan učinak. Podaci za osobe s teškim oštećenjem bubrega nisu dostupni (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Na osnovu analize populacijske farmakokinetike starosna dob nije imala značajan uticaj na farmakokinetiku dabrafeniba. Dob iznad 75 godina bila je značajan prediktor koncentracije karboksi- i dezmetil-dabrafeniba u plazmi s 40% jačom izloženosti u ispitanika ≥ 75 godina starosti, u poređenju s ispitanicima < 75 godina.

Tjelesna težina i spol

Na osnovu analize populacijske farmakokinetike spol i tjelesna težina su uticale na klirens dabrafeniba nakon peroralne primjene; težina je također uticala na volumen distribucije i distribucijski klirens. Te farmakokinetičke razlike se nisu smatrale klinički značajnima.

Rasa

Analiza populacijske farmakokinetike nije pokazala značajne razlike u farmakokinetici dabrafeniba između bolesnika azijskog porijekla i bijelaca. Nema dovoljno podataka za procjenu potencijalnog uticaja različitih rasa na farmakokinetiku dabrafeniba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička izloženost dabrafenibu u dozi prilagođenoj tjelesnoj težini u adolescenata bila je unutar raspona onih zabilježenih u odraslih bolesnika.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s dabrafenibom. U *in vitro* testovima na bakterijama i kulturama ćelija sisavaca, i u *in vivo* na mikronukleus testu na glodavcima, dabrafenib nije pokazao mutagenu ili klastogenu aktivnost.

U kombinovanom ispitivanju plodnosti ženki, ranog embrionalnog i embriofetalnog razvoja u štakora, broj ovarijskih žutih tijela se u skotnih ženki smanjio na 300 mg/kg/dan (približno 3 puta kliničke izloženosti u ljudi na osnovu AUC), ali nije bilo uticaja na reproduktivni ciklus, parenje ili plodnost. Razvojna toksičnost, uključujući smrtnost embrija i defekte ventrikularnog septuma i variranje u obliku timusa, nađena je pri 300 mg/kg/dan, uz odgođen razvoj skeleta te smanjenje fetalne tjelesne težine na ≥ 20 mg/kg/dan ($\geq 0,5$ puta kliničke ekspozicije u ljudi temeljeno na AUC).

Ispitivanja plodnosti mužjaka s dabrafenibom nisu provedena. Međutim, u ispitivanjima s ponovljenim dozama, u štakora i pasa je uočena testikularna degeneracija/deplecija ($\geq 0,2$ puta kliničke ekspozicije u ljudi temeljeno na AUC). Promjene na testisima štakora i pasa bile su još uvijek vidljive nakon razdoblja oporavka od 4 sedmice (vidjeti dio 4.6).

Učinci na kardiovaskularni sistem, uključujući degeneraciju/nekrozu koronarne arterije i/ili krvarenje, hipertrofiju/krvarenje atrioventrikularnog srčanog zaliska, te fibrovaskularnu proliferaciju atrija uočeni su kod pasa (≥ 2 puta kliničke ekspozicije temeljeno na AUC). Primijećena je žarišna arterijska/perivaskularna upala u različitim tkivima u miševa te povećana incidenca degeneracije hepatičke arterije i spontana degeneracija kardiomiocita s upalom (spontana kardiomiopatija) u štakora (u štakora je ekspozicija iznosila $\geq 0,5$ puta, a u miševa $\geq 0,6$ puta kliničke ekspozicije). U miševa su primijećeni učinci na jetru, uključujući hepatocelularnu nekrozu i upalu ($\geq 0,6$ puta kliničke ekspozicije). Kod nekoliko pasa je nađena bronhoalveolarna upala pluća pri dozama ≥ 20 mg/kg/dan (≥ 9 puta kliničke ekspozicije u ljudi temeljeno na AUC) te je bila povezana s plitkim i/ili teškim disanjem.

Kod pasa i štakora su nakon administracije dabrafeniba uočeni reverzibilni hematološki učinci. U ispitivanjima trajanja do 13 sedmica, kod pasa i štakora je nađeno smanjenje broja retikulocita i/ili mase crvenih krvnih zrnaca (≥ 10 odnosno 1,4 puta kliničke izloženosti).

U ispitivanjima juvenilne toksičnosti na štakorima, uočeni su uticaji na rast (skraćena duga nožna kost), bubrežna toksičnost (tubularni depoziti, povećana incidenca kortikalnih cisti, tubularna bazofilija te reverzibilna povećanja koncentracije ureje i/ili kreatinina) i testikularna toksičnost (degeneracija i dilatacija kanalića) ($\geq 0,2$ puta kliničke izloženosti u ljudi na osnovu AUC).

Dabrafenib je bio fototoksičan u *in vitro* testu na mišjim fibroblastima 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) i *in vivo* pri dozama ≥ 100 mg/kg (>44 puta kliničke izloženosti na osnovu C_{max}) u ispitivanju fototoksičnosti nakon peroralne primjene kod bezdlakih miševa.

Kombinacija sa trametinibom

U ispitivanju na psima u kojem su se trametinib i dabrafenib davali u kombinaciji tokom 4 sedmice, bili su uočeni znakovi gastrointestinalne toksičnosti i smanjena celularnost limfnog tkiva timusa pri nižim izloženostima nego u pasa kojima se davao samo trametinib. Inače su bile uočene slične toksičnosti kao u usporedivim ispitivanjima monoterapije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule
celuloza, mikrokristalna
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni

Ovojnica kapsule
željezni oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (E464)

Tinta za označavanje:
željezni oksid, crni (E172)
šelak
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.
Lijek čuvati van dohvata djece.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Neprozirna bijela bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa polipropilenskim zatvaračem s navojem i silika gelom kao sredstvom za sušenje.

Bočica sa 28 tvrdih kapsula.

6.6 Posebne mjere za rukovanje i odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal je potrebno zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja.

7. PROIZVOĐAČ (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35, Basel, Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet):

Glaxo Wellcome S.A.
Avda, Extremadura,
309400 Arnada De Duero, Burgos,
Španija

Lek farmacevtska družba d.d.
(Lek Pharmaceuticals d.d.),
Verovškova ulica 57,
Ljubljana, 1526,
Slovenija

Novartis Pharma GmbH,
Roonstraße 25,
D-90429 Nuremberg,
Njemačka

Novartis Pharmaceutical
Manufacturing LLC,
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Novartis Farmacéutica S.A.,
Gran Via de Les Corts Catalanes, 764,
08013 Barcelona,
Španija

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA

TAFINLAR, kapsula, tvrda, 28 x 50 mg, broj: 04-07.3-2-10653/19 od 06.07.2020.

TAFINLAR, kapsula, tvrda, 28 x 75 mg, broj 04-07.3-2-10654/19 od 06.07.2020.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

16.06.2025.