

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

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

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Dabrafenib należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp około 12 godzin pomiędzy dawkami. Dabrafenib należy przyjmować o podobnej porze każdego dnia, aby zapewnić stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza.

Czas trwania leczenia

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności (patrz tabela 2).

Pominięcie dawki

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

Modyfikacja dawki

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

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

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

Należy przerwać leczenie, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące redukcji dawki oraz modyfikacji dawkowania przedstawiono odpowiednio w Tabeli 1 i w Tabeli 2. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania skutkującego zastosowaniem dawek mniejszych niż 50 mg dwa razy na dobę.

Tabela 1: Zalecane zmniejszanie dawek dabrafenibu

Poziom dawkowania	Dawka/schemat dawkowania
Pełna dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę

Tabela 2: Schemat modyfikacji dawkowania dabrafenibu w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych

Stopień (CTC-AE)*	Zalecane modyfikacje dawkowania dabrafenibu
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.
Stopień 4	Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.

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

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

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dabrafenibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dabrafenibu u dzieci i młodzieży (osób w wieku < 18 lat). Brak dostępnych danych klinicznych. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania niepożądane dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Gorączka

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

Leczenie dabrafenibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Jeśli gorączka ustąpi, podawanie dabrafenibu można wznowić po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki obejmującej stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub paracetamolu. Jeżeli gorączka jest powiązana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, wówczas można wznowić podawanie dabrafenibu w zredukowanej dawce, gdy gorączka ustąpi i gdy będzie to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2).

Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych dabrafenibem opisywano przypadki cuSCC (w tym zaburzenia klasyfikowane jako rogowiec kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowca kolczystokomórkowego) (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia cuSCC. Monitorowanie należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

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

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. Przypadki te występowały w okresie pierwszych 5 miesięcy leczenia, były leczone przez wycięcie i nie wymagały modyfikacji leczenia. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia zmian skórnych, analogicznie jak opisano w punkcie dotyczącym raka kolczystokomórkowego skóry.

Wtórne lub nawrotowe nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra

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

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, z przynajmniej wzrokową oceną błony śluzowej jamy ustnej i badaniem palpacyjnym węzłów chłonnych, a także wykonać tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Obserwacja pacjentów w trakcie leczenia powinna być zgodna ze wskazaniami klinicznymi i może obejmować badanie głowy i szyi co trzy miesiące oraz tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej co 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, lub gdy jest to klinicznie wskazane,

zaleca się przeprowadzenie badania odbytu i narządów miednicy (u kobiet). W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi.

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

Niewydolność nerek

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

Opisywano objawy okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia.

Zapalenie trzustki

U < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem obserwowano zapalenie trzustki. Jedno z tych zdarzeń wystąpiło w pierwszym dniu podawania leku i pojawiło się powtórnie po wznowieniu podawania leku w zmniejszonej dawce. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania leku, pacjentów należy ściśle monitorować.

Wydłużenie odstępu QT

Największe wydłużenie odcinka QTc o > 60 milisekund (ms) zaobserwowano u 3% pacjentów leczonych dabrafenibem (w całej populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa stosowania, w jednym przypadku, stwierdzono wydłużenie > 500 ms). Nie zaleca się leczenia dabrafenibem pacjentów z niemożliwymi do wyrównania zaburzeniami elektrolitowymi (w tym dotyczącymi magnezu), zespołem wydłużonego odstępu QT, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

U wszystkich pacjentów należy wykonać elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczyć stężenie elektrolitów (w tym magnezu) przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, po jednym miesiącu leczenia, a także po zmodyfikowaniu dawki. Dalsze monitorowanie jest zalecane w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co miesiąc w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące lub częściej, odpowiednio do wskazań klinicznych. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia dabrafenibem u pacjentów z odstępem QTc > 500 ms. Jeżeli w trakcie leczenia odstęp QTc ulegnie wydłużeniu > 500 ms, wówczas leczenie dabrafenibem należy tymczasowo przerwać, należy skorygować zaburzenia elektrolitowe (w tym dotyczące magnezu), a także należy uwzględnić sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinową niewydolność serca, bradyarytmie). Leczenie w zmniejszonej dawce można rozpocząć ponownie zgodnie z Tabelą 2, gdy odstęp QTc zmniejszy się do poniżej 500 ms. Całkowite zakończenie leczenia dabrafenibem zaleca się wówczas, gdy jednocześnie odstęp QTc ulegnie wydłużeniu do wartości > 500 ms i zmiana jego długości wyniesie > 60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem.

Wpływ innych substancji na dabrafenib

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

Środki zwiększające pH w żołądku mogą zmniejszać biodostępność dabrafenibu i należy w miarę możliwości unikać ich stosowania (patrz punkt 4.5).

Wpływ dabrafenibu na inne substancje

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

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

Dane farmakokinetyczne wskazują na zwiększenie wartości C_{max} (26%) i AUC (57%) dabrafenibu po podawaniu tego leku w dawkach wielokrotnych równocześnie z ketokonazolem (inhibitor CYP3A4) oraz zwiększenie AUC hydroksy- i demetylodabrafenibu (zwiększenie o odpowiednio 48 i 61%). W przypadku karboksydabrafenibu zaobserwowano zmniejszenie wartości AUC o 33%.

Rozpuszczalność dabrafenibu jest zależna od pH, przy czym zmniejsza się ona wraz ze wzrostem wartości pH. Produkty lecznicze takie jak inhibitory pompy protonowej, które hamują wydzielanie kwasu żołądkowego i powodują zwiększenie wartości pH w żołądku, mogą zmniejszać rozpuszczalność i biodostępność dabrafenibu. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ wartości pH na farmakokinetykę dabrafenibu. Ze względu na teoretyczne ryzyko, że leki zwiększające

pH mogą zmniejszać biodostępność po podaniu doustnym oraz ekspozycję na dabrafenib, należy w miarę możliwości unikać podawania produktów leczniczych zwiększających pH w żołądku podczas leczenia dabrafenibem.

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

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

W warunkach *in vitro* dabrafenib powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności CYP2B6 i CYP3A4. W badaniu klinicznym interakcji lekowych wartości C_{max} i AUC midazolamu podanego doustnie (substrat CYP3A4) zmniejszyły się o odpowiednio 61% i 74% w przypadku jednoczesnego podawania dabrafenibu w dawkach wielokrotnych z zastosowaniem postaci o mniejszej biodostępności niż w biodostępność postaci dabrafenibu.

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

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

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

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

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

Wpływ dabrafenibu na systemy transportu substancji

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest inhibitorem ludzkiego polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3 i nie można wykluczyć znaczenia klinicznego tych właściwości. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania dabrafenibu i substratów OATB1B1 lub OATP1B3, takich jak statyny.

Choć dabrafenib i jego metabolity, hydroksydabrafenib, karboksydabrafenib i demetylodabrafenib, są w warunkach *in vitro* inhibitorami ludzkiego transportera anionów organicznych (OAT) 1 i OAT3, to jednak ryzyko interakcji pomiędzy lekami jest minimalne przy ekspozycji klinicznej. Wykazano również, że dabrafenib i demetylodabrafenib są umiarkowanymi inhibitorami ludzkiego białka oporności raka piersi (BCRP); jednak przy ekspozycji klinicznej ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy lekami jest minimalne.

Wpływ pokarmu na dabrafenib

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie z udziałem osób dorosłych.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykonieczne podczas leczenia oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Dabrafenib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoniecznych, w związku z czym należy stosować alternatywną metodę antykonieczną (patrz punkt 4.5).

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dabrafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet, ponieważ u zwierząt obserwowano niekorzystny wpływ na narządy reprodukcyjne zarówno u samców, jak i u samic (patrz punkt 5.3). Mężczyzn należy poinformować o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa jest oparty na danych pochodzących z pięciu badań klinicznych oceniających stosowanie leku w monoterapii, w których uczestniczyło 578 pacjentów z czerniakiem. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 15\%$) po zastosowaniu dabrafenibu należy hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, łysienie, wysypka i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych oraz częstości występowania. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	od $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Tabela 3. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach nad czerniakiem

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Brodawczak
	Często	Rak kolczystokomórkowy skóry
	Często	Łojotokowe rogowacenie
	Często	Włókniak starczy (brodawka starcza)
	Często	Rak podstawnkomórkowy
	Niezbyt często	Nowy pierwotny czerniak
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Niezbyt często	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Hipofosfatemia
	Często	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Biegunka
	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Hiperkeratoza
	Bardzo często	Łysienie
	Bardzo często	Wysypka
	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
	Często	Suchość skóry
	Często	Świąd
	Często	Rogowacenie słoneczne
	Często	Zmiany skórne
	Często	Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów
	Bardzo często	Bóle mięśni
	Bardzo często	Bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek
	Niezbyt często	Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Bardzo często	Zmęczenie
	Bardzo często	Dreszcze
	Bardzo często	Oslabienie
	Często	Objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> - LVEF)
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Gorączka

W badaniach klinicznych obserwowano gorączkę. U 1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, nie związane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała, rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu poważne niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rak kolczystokomórkowy skóry

U 9% pacjentów leczonych dabrafenibem zaobserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym zaburzenia sklasyfikowane jako rogowiak kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowiaka kolczystokomórkowego). Około 70% tych zdarzeń wystąpiło w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia, a mediana czasu do ich wystąpienia wyniosła 8 tygodni. Dziewięćdziesiąt sześć procent pacjentów, u których rozwinął się rak kolczysto komórkowy skóry kontynuowało leczenie bez modyfikowania dawek.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych dabrafenibu obserwowano przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W tych przypadkach wykonywano leczenie przez wycięcie zmiany i nie wymagały one modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.4).

Nowotwór złośliwy w lokalizacji innej niż skóra

Aktywacja szlaku sygnałowego kinazy MAP w komórkach BRAF typu dzikiego, w tym z mutacją RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF może prowadzić do zwiększonego ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia dabrafenibem obserwowano przypadki nowotworów związanych z RAS. Pacjentów należy monitorować odpowiednio do wskazań klinicznych.

Wydłużenie odstępu QT

U jednego pacjenta w całej populacji oceny bezpieczeństwa zaobserwowano wydłużenie odstępu QTcB do > 500 ms, a tylko u 3% pacjentów największe wydłużenie odstępu QTc wyniosło o > 60 ms.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)

U 1% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie LVEF, przy czym większość tych przypadków była bezobjawowa i odwracalna. Do badań klinicznych dabrafenibu nie włączano pacjentów z wartościami LVEF mniejszymi niż dolna granica normy przyjęta w ośrodku.

Bóle stawów

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

Hipofosfatemia

W badaniach klinicznych z dabrafenibem często obserwowano hipofosfatemie (7%). Należy zauważyć, że około połowa z tych zdarzeń (4%) miała stopień nasilenia 3.

Zapalenie trzustki

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

Niewydolność nerek

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród wszystkich pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z dabrafenibem (N = 578) 22% było w wieku 65 lat lub starszych, a 6% było w wieku 75 lat lub starszych. W porównaniu z osobami młodszymi (< 65 lat), wśród osób w wieku ≥ 65 lat częściej występowały reakcje, które prowadziły do zmniejszenia dawki badanego leku (22% versus 12%) lub do przerwania leczenia (39% versus 27%). Ponadto, w grupie pacjentów w podeszłym wieku występowały działania niepożądane o większym nasileniu w porównaniu z grupą pacjentów młodszych (41% versus 22%). Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy tymi pacjentami i osobami młodszymi.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE23

Mechanizm działania

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

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600 (tabela 4).

Tabela 4: Aktywność hamowania kinaz przez dabrafenib wobec kinaz RAF

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

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

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

Określenie statusu mutacji BRAF

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

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

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

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

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

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

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

We wstępnie ustalonej analizie danych zgromadzonych do dnia 19 grudnia 2011 roku zaobserwowano istotną poprawę w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, którym był PFS (HR = 0,30; 95% CI: 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie głównej oraz analizie post-hoc z dodatkową obserwacją 6-miesięczną są przedstawione w Tabeli 5. Dane dotyczące przeżycia całkowitego uzyskane z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgromadzonych do dnia 18 grudnia 2012 roku przedstawiono na Rycinie 1.

Tabela 5: Skuteczność u pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie BREAK-3, 25 czerwca 2012 r.)

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

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

a. Zdefiniowana jako potwierdzona odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa.

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

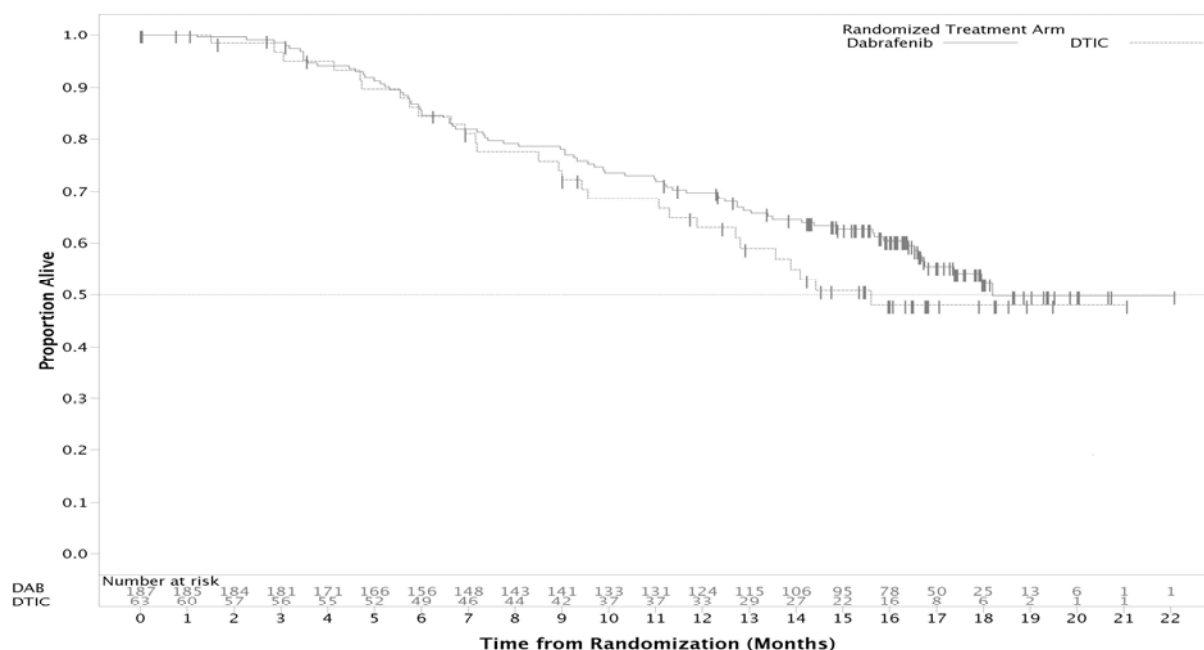
Tabela 6: Dane dotyczące czasu przeżycia z analizy podstawowej oraz analiz post-hoc.

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

^(a) Nie przerywano gromadzenia danych w chwili zmiany leczenia pacjentów.

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

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (badanie BREAK-3) (18 grudnia 2012 r.)



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

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

lub do Kohorty B (pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej miejscowe leczenie z powodu przerzutów do mózgu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym (wewnątrzczaszkowo, ang. *overall intracranial response rate*, OIRR) w populacji pacjentów z mutacją V600E w ocenie badacza. Wyniki potwierdzonej OIRR oraz inne wyniki dotyczące skuteczności w ocenie badacza są przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7: Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu (badanie BREAK-MB)

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

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

a – Potwierdzona odpowiedź.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymagania przedstawienia wyników badań dabrafenibu ze jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży w czerniaku. Dodatkowe informacje na temat stosowania leku u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Dabrafenib jest substratem dla ludzkiej glikoproteiny P (Pgp) oraz dla mysiego białka BCRP w warunkach *in vitro*. Transportery te mają jednak minimalny wpływ na biodostępność i eliminację dabrafenibu, a ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych z inhibitorami Pgp lub BCRP jest niskie.

Nie wykazano, aby dabrafenib lub jego 3 główne metabolity były inhibitorami Pgp w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Masa ciała i płeć

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

Rasa

Nie ma dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu rasy na farmakokinetykę dabrafenibu.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę dabrafenibu u pacjentów pediatrycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

W badaniach toksyczności u młodych szczurów zaobserwowano wpływ na wzrost (skrócenie kości długich), działania nefrotoksyczne (złogi cewkowe, zwiększona częstość torbieli korowych i bazofilia cewkowa, a także odwracalne podwyższenie poziomu mocznika i (lub) kreatyniny), toksyczny wpływ na jądra (zmiany zwyrodnieniowe i poszerzenie kanalików), a także wcześniejsze otwieranie się pochwy (bez towarzyszącego wpływu na masę jajników i bez zmian morfologicznych w tkankach rozrodczych u samic).

Dabrafenib wykazywał działanie fototoksyczne *in vitro* w teście wychwyty czerwieni neutralnej (NRU) przez fibroblasty mysie 3T3.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Dwutlenek krzemu koloidalny

Otoczka kapsułki

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

Tusz:

Żelaza tlenek czarny (E172)
Szelak
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każda butelka zawiera 28 albo 120 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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

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

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

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

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dabrafenib jest wskazany w monoterapii u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem lub czerniakiem z przerzutami z mutacją genu BRAF V600 (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Dawkowanie

Zalecana dawka dabrafenibu wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Dabrafenib należy przyjmować co najmniej jedną godzinę przed lub co najmniej 2 godziny po posiłku, zachowując odstęp około 12 godzin pomiędzy dawkami. Dabrafenib należy przyjmować o podobnej porze każdego dnia, aby zapewnić stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza.

Czas trwania leczenia

Terapia powinna być prowadzona do czasu, kiedy pacjent nie odnosi już korzyści z leczenia lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności (patrz tabela 2).

Pominięcie dawki

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

Modyfikacja dawki

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

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

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

Należy przerwać leczenie, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia (patrz punkt 4.4).

Zalecenia dotyczące redukcji dawki oraz modyfikacji dawkowania przedstawiono odpowiednio w Tabeli 1 i w Tabeli 2. Nie zaleca się modyfikacji dawkowania skutkującego zastosowaniem dawek mniejszych niż 50 mg dwa razy na dobę.

Tabela 1: Zalecane zmniejszanie dawek dabrafenibu

Poziom dawkowania	Dawka/schemat dawkowania
Pełna dawka	150 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	100 mg dwa razy na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	75 mg dwa razy na dobę
Trzecie zmniejszenie dawki	50 mg dwa razy na dobę

Tabela 2: Schemat modyfikacji dawkowania dabrafenibu w zależności od stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych

Stopień (CTC-AE)*	Zalecane modyfikacje dawkowania dabrafenibu
Stopień 1 lub stopień 2 (tolerowane)	Kontynuować leczenie i monitorować pacjenta odpowiednio do wskazań klinicznych.
Stopień 2 (nietolerowane) lub stopień 3	Wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.
Stopień 4	Całkowicie zaprzestać leczenia lub wstrzymać leczenie do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia 0–1, a następnie zredukować dawkę o jeden poziom po wznowieniu leczenia.

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

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

Pacjenci ras innych niż rasa kaukaska

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności dabrafenibu u pacjentów ras innych niż rasa kaukaska. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono jeszcze bezpieczeństwa stosowania i skuteczności dabrafenibu u dzieci i młodzieży (osób w wieku < 18 lat). Brak dostępnych danych klinicznych. Badania prowadzone na młodych zwierzętach wykazały działania niepożądane dabrafenibu, których nie obserwowano u dorosłych zwierząt (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy ich rozgryzać, kruszyć ani mieszać z pokarmami lub płynami ze względu na niestabilność chemiczną dabrafenibu.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Gorączka

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

Leczenie dabrafenibem należy przerwać, jeżeli temperatura ciała pacjenta wynosi $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Pacjentów należy oceniać w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Jeśli gorączka ustąpi, podawanie dabrafenibu można wznowić po zastosowaniu odpowiedniej profilaktyki obejmującej stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub paracetamolu. Jeżeli gorączka jest powiązana z innymi ciężkimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, wówczas można wznowić podawanie dabrafenibu w zredukowanej dawce, gdy gorączka ustąpi i gdy będzie to klinicznie uzasadnione (patrz punkt 4.2).

Rak kolczystokomórkowy skóry (cuSCC)

U pacjentów leczonych dabrafenibem opisywano przypadki cuSCC (w tym zaburzenia klasyfikowane jako rogowiec kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowca kolczystokomórkowego) (patrz punkt 4.8). Zaleca się wykonanie badania skóry przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, a następnie co miesiąc w trakcie leczenia oraz przez okres do sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia cuSCC. Monitorowanie należy kontynuować przez 6 miesięcy po zakończeniu podawania dabrafenibu lub do czasu rozpoczęcia innego leczenia przeciwnowotworowego.

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

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. Przypadki te występowały w okresie pierwszych 5 miesięcy leczenia, były leczone przez wycięcie i nie wymagały modyfikacji leczenia. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia zmian skórnych, analogicznie jak opisano w punkcie dotyczącym raka kolczystokomórkowego skóry.

Wtórne lub nawrotowe nowotwory złośliwe w lokalizacji innej niż skóra

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

Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poddać badaniu głowy i szyi, z przynajmniej wzrokową oceną błony śluzowej jamy ustnej i badaniem palpacyjnym węzłów chłonnych, a także wykonać tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej. Obserwacja pacjentów w trakcie leczenia powinna być zgodna ze wskazaniami klinicznymi i może obejmować badanie głowy i szyi co trzy miesiące oraz tomografię komputerową (CT) klatki piersiowej i jamy brzusznej co 6 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia i po jego zakończeniu, lub gdy jest to klinicznie wskazane,

zaleca się przeprowadzenie badania odbytu i narządów miednicy (u kobiet). W razie wskazań klinicznych należy wykonać pełne badanie morfologii krwi.

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

Niewydolność nerek

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

Zapalenie błony naczyniowej oka

Opisywano objawy okulistyczne, w tym zapalenie błony naczyniowej oka i zapalenie tęczówki. Pacjentów należy rutynowo monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych dotyczących oczu (takich jak zaburzenia widzenia, światłowstręt i ból oka) podczas leczenia.

Zapalenie trzustki

U < 1% pacjentów leczonych dabrafenibem obserwowano zapalenie trzustki. Jedno z tych zdarzeń wystąpiło w pierwszym dniu podawania leku i pojawiło się powtórnie po wznowieniu podawania leku w zmniejszonej dawce. W razie niewyjaśnionych bólów brzucha należy niezwłocznie przeprowadzić odpowiednią ocenę, obejmującą oznaczenia amylazy i lipazy w surowicy. Po wystąpieniu epizodu zapalenia trzustki, w przypadku wznowienia podawania leku, pacjentów należy ściśle monitorować.

Wydłużenie odstępu QT

Największe wydłużenie odcinka QTc o > 60 milisekund (ms) zaobserwowano u 3% pacjentów leczonych dabrafenibem (w całej populacji podlegającej ocenie bezpieczeństwa stosowania, w jednym przypadku, stwierdzono wydłużenie > 500 ms). Nie zaleca się leczenia dabrafenibem pacjentów z niemożliwymi do wyrównania zaburzeniami elektrolitowymi (w tym dotyczącymi magnezu), zespołem wydłużonego odstępu QT, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT.

U wszystkich pacjentów należy wykonać elektrokardiogram (EKG) oraz oznaczyć stężenie elektrolitów (w tym magnezu) przed rozpoczęciem leczenia dabrafenibem, po jednym miesiącu leczenia, a także po zmodyfikowaniu dawki. Dalsze monitorowanie jest zalecane w szczególności u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co miesiąc w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia, a następnie co 3 miesiące lub częściej, odpowiednio do wskazań klinicznych. Nie zaleca się rozpoczynania leczenia dabrafenibem u pacjentów z odstępem QTc > 500 ms. Jeżeli w trakcie leczenia odstęp QTc ulegnie wydłużeniu > 500 ms, wówczas leczenie dabrafenibem należy tymczasowo przerwać, należy skorygować zaburzenia elektrolitowe (w tym dotyczące magnezu), a także należy uwzględnić sercowe czynniki ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinową niewydolność serca, bradyarytmie). Leczenie w zmniejszonej dawce można rozpocząć ponownie zgodnie z Tabelą 2, gdy odstęp QTc zmniejszy się do poniżej 500 ms. Całkowite zakończenie leczenia dabrafenibem zaleca się wówczas, gdy jednocześnie odstęp QTc ulegnie wydłużeniu do wartości > 500 ms i zmiana jego długości wyniesie > 60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem.

Wpływ innych substancji na dabrafenib

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

Środki zwiększające pH w żołądku mogą zmniejszać biodostępność dabrafenibu i należy w miarę możliwości unikać ich stosowania (patrz punkt 4.5).

Wpływ dabrafenibu na inne substancje

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na dabrafenib

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

Dane farmakokinetyczne wskazują na zwiększenie wartości C_{max} (26%) i AUC (57%) dabrafenibu po podawaniu tego leku w dawkach wielokrotnych równocześnie z ketokonazolem (inhibitor CYP3A4) oraz zwiększenie AUC hydroksy- i demetylodabrafenibu (zwiększenie o odpowiednio 48 i 61%). W przypadku karboksydabrafenibu zaobserwowano zmniejszenie wartości AUC o 33%.

Rozpuszczalność dabrafenibu jest zależna od pH, przy czym zmniejsza się ona wraz ze wzrostem wartości pH. Produkty lecznicze takie jak inhibitory pompy protonowej, które hamują wydzielanie kwasu żołądkowego i powodują zwiększenie wartości pH w żołądku, mogą zmniejszać rozpuszczalność i biodostępność dabrafenibu. Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ wartości pH na farmakokinetykę dabrafenibu. Ze względu na teoretyczne ryzyko, że leki zwiększające

pH mogą zmniejszać biodostępność po podaniu doustnym oraz ekspozycję na dabrafenib, należy w miarę możliwości unikać podawania produktów leczniczych zwiększających pH w żołądku podczas leczenia dabrafenibem.

Wpływ dabrafenibu na inne produkty lecznicze

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

W warunkach *in vitro* dabrafenib powoduje zależne od dawki zwiększenie aktywności CYP2B6 i CYP3A4. W badaniu klinicznym interakcji lekowych wartości C_{max} i AUC midazolamu podanego doustnie (substrat CYP3A4) zmniejszyły się o odpowiednio 61% i 74% w przypadku jednoczesnego podawania dabrafenibu w dawkach wielokrotnych z zastosowaniem postaci o mniejszej biodostępności niż w biodostępność postaci dabrafenibu.

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

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

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

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

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

Wpływ dabrafenibu na systemy transportu substancji

W warunkach *in vitro* dabrafenib jest inhibitorem ludzkiego polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1 (OATP1B1) i OATP1B3 i nie można wykluczyć znaczenia klinicznego tych właściwości. Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania dabrafenibu i substratów OATB1B1 lub OATP1B3, takich jak statyny.

Choć dabrafenib i jego metabolity, hydroksydabrafenib, karboksydabrafenib i demetylodabrafenib, są w warunkach *in vitro* inhibitorami ludzkiego transportera anionów organicznych (OAT) 1 i OAT3, to jednak ryzyko interakcji pomiędzy lekami jest minimalne przy ekspozycji klinicznej. Wykazano również, że dabrafenib i demetylodabrafenib są umiarkowanymi inhibitorami ludzkiego białka oporności raka piersi (BCRP); jednak przy ekspozycji klinicznej ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy lekami jest minimalne.

Wpływ pokarmu na dabrafenib

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie z udziałem osób dorosłych.

4.6 Płodność, ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykonieczne podczas leczenia oraz przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia.

Dabrafenib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoniecznych, w związku z czym należy stosować alternatywną metodę antykonieczną (patrz punkt 4.5).

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dabrafenib może zaburzać płodność u mężczyzn i kobiet, ponieważ u zwierząt obserwowano niekorzystny wpływ na narządy reprodukcyjne zarówno u samców, jak i u samic (patrz punkt 5.3). Mężczyzn należy poinformować o potencjalnym ryzyku wystąpienia zaburzeń spermatogenezy, które mogą być nieodwracalne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa jest oparty na danych pochodzących z pięciu badań klinicznych oceniających stosowanie leku w monoterapii, w których uczestniczyło 578 pacjentów z czerniakiem. Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ($\geq 15\%$) po zastosowaniu dabrafenibu należy hiperkeratoza, bóle głowy, gorączka, bóle stawów, uczucie zmęczenia, nudności, brodawczak, łysienie, wysypka i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione poniżej są uporządkowane zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo-narządowych oraz częstości występowania. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	od $\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$
Rzadko	od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$
Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)	

Tabela 3. Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach nad czerniakiem

Klasa układowo-narządowa	Częstość występowania (wszystkie stopnie)	Działania niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Bardzo często	Brodawczak
	Często	Rak kolczystokomórkowy skóry
	Często	Łojotokowe rogowacenie
	Często	Włókniak starczy (brodawka starcza)
	Często	Rak podstawnokomórkowy
	Niezbyt często	Nowy pierwotny czerniak
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Niezbyt często	Zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszenie apetytu
	Często	Hipofosfatemia
	Często	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Bardzo często	Wymioty
	Bardzo często	Biegunka
	Często	Zaparcia
	Niezbyt często	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Hiperkeratoza
	Bardzo często	Łysienie
	Bardzo często	Wysypka
	Bardzo często	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
	Często	Suchość skóry
	Często	Świąd
	Często	Rogowacenie słoneczne
	Często	Zmiany skórne
	Często	Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawów
	Bardzo często	Bóle mięśni
	Bardzo często	Bóle kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek
	Niezbyt często	Zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Bardzo często	Zmęczenie
	Bardzo często	Dreszcze
	Bardzo często	Oslabienie
	Często	Objawy grypopodobne
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> - LVEF)
	Niezbyt często	Wydłużenie odstępu QT

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Gorączka

W badaniach klinicznych obserwowano gorączkę. U 1% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych obserwowano ciężkie, nie związane z zakażeniem epizody zwiększenia temperatury ciała, rozpoznane jako gorączka, której towarzyszyły nasilone dreszcze, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i (lub) ostra niewydolność nerek pochodzenia przednerkowego u osób z wyjściowo prawidłową czynnością nerek. Tego typu poważne niezakaźne epizody gorączkowe występowały zazwyczaj w pierwszym miesiącu leczenia. Pacjenci z ciężkimi niezakaźnymi epizodami gorączkowymi dobrze reagowali na przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki oraz leczenie objawowe (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Rak kolczystokomórkowy skóry

U 9% pacjentów leczonych dabrafenibem zaobserwowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry (w tym zaburzenia sklasyfikowane jako rogowiak kolczystokomórkowy lub podtyp mieszany rogowiaka kolczystokomórkowego). Około 70% tych zdarzeń wystąpiło w okresie pierwszych 12 tygodni leczenia, a mediana czasu do ich wystąpienia wyniosła 8 tygodni. Dziewięćdziesiąt sześć procent pacjentów, u których rozwinął się rak kolczysto komórkowy skóry kontynuowało leczenie bez modyfikowania dawek.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

W badaniach klinicznych dabrafenibu obserwowano przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka. W tych przypadkach wykonywano leczenie przez wycięcie zmiany i nie wymagały one modyfikacji leczenia (patrz punkt 4.4).

Nowotwór złośliwy w lokalizacji innej niż skóra

Aktywacja szlaku sygnałowego kinazy MAP w komórkach BRAF typu dzikiego, w tym z mutacją RAS, po ekspozycji na inhibitory BRAF może prowadzić do zwiększonego ryzyka nowotworów w lokalizacji innej niż skóra (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia dabrafenibem obserwowano przypadki nowotworów związanych z RAS. Pacjentów należy monitorować odpowiednio do wskazań klinicznych.

Wydłużenie odstępu QT

U jednego pacjenta w całej populacji oceny bezpieczeństwa zaobserwowano wydłużenie odstępu QTcB do > 500 ms, a tylko u 3% pacjentów największe wydłużenie odstępu QTc wyniosło o > 60 ms.

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)

U 1% pacjentów zaobserwowano zmniejszenie LVEF, przy czym większość tych przypadków była bezobjawowa i odwracalna. Do badań klinicznych dabrafenibu nie włączano pacjentów z wartościami LVEF mniejszymi niż dolna granica normy przyjęta w ośrodku.

Bóle stawów

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

Hipofosfatemia

W badaniach klinicznych z dabrafenibem często obserwowano hipofosfatemie (7%). Należy zauważyć, że około połowa z tych zdarzeń (4%) miała stopień nasilenia 3.

Zapalenie trzustki

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

Niewydolność nerek

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Spośród wszystkich pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych z dabrafenibem (N = 578) 22% było w wieku 65 lat lub starszych, a 6% było w wieku 75 lat lub starszych. W porównaniu z osobami młodszymi (< 65 lat), wśród osób w wieku ≥ 65 lat częściej występowały reakcje, które prowadziły do zmniejszenia dawki badanego leku (22% versus 12%) lub do przerwania leczenia (39% versus 27%). Ponadto, w grupie pacjentów w podeszłym wieku występowały działania niepożądane o większym nasileniu w porównaniu z grupą pacjentów młodszych (41% versus 22%). Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności pomiędzy tymi pacjentami i osobami młodszymi.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE23

Mechanizm działania

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

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach biochemicznych wykazały, że dabrafenib hamuje kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600 (tabela 4).

Tabela 4: Aktywność hamowania kinaz przez dabrafenib wobec kinaz RAF

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

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

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

Określenie statusu mutacji BRAF

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo kliniczne

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

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

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

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

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

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

We wstępnie ustalonej analizie danych zgromadzonych do dnia 19 grudnia 2011 roku zaobserwowano istotną poprawę w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego, którym był PFS (HR = 0,30; 95% CI: 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w analizie głównej oraz analizie post-hoc z dodatkową obserwacją 6-miesięczną są przedstawione w Tabeli 5. Dane dotyczące przeżycia całkowitego uzyskane z dodatkowej analizy post-hoc opartej na danych zgromadzonych do dnia 18 grudnia 2012 roku przedstawiono na Rycinie 1.

Tabela 5: Skuteczność u pacjentów wcześniej nieleczonych (badanie BREAK-3, 25 czerwca 2012 r.)

	Dane na dzień 19 grudnia 2011 r.		Dane na dzień 25 czerwca 2012 r.	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
Czas przeżycia bez progresji choroby				
Mediana, miesiące (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	
Ogólna odpowiedź ^a				
% (95% CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Czas trwania odpowiedzi				
Mediana, miesiące (95% CI)	N=99 5.6 (4.8; NR)	N=12 NR (5.0; NR)	N=110 8,0 (6.6; 11.5)	N=15 7,6 (5.0; 9.7)

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

b. Zdefiniowana jako potwierdzona odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa.

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

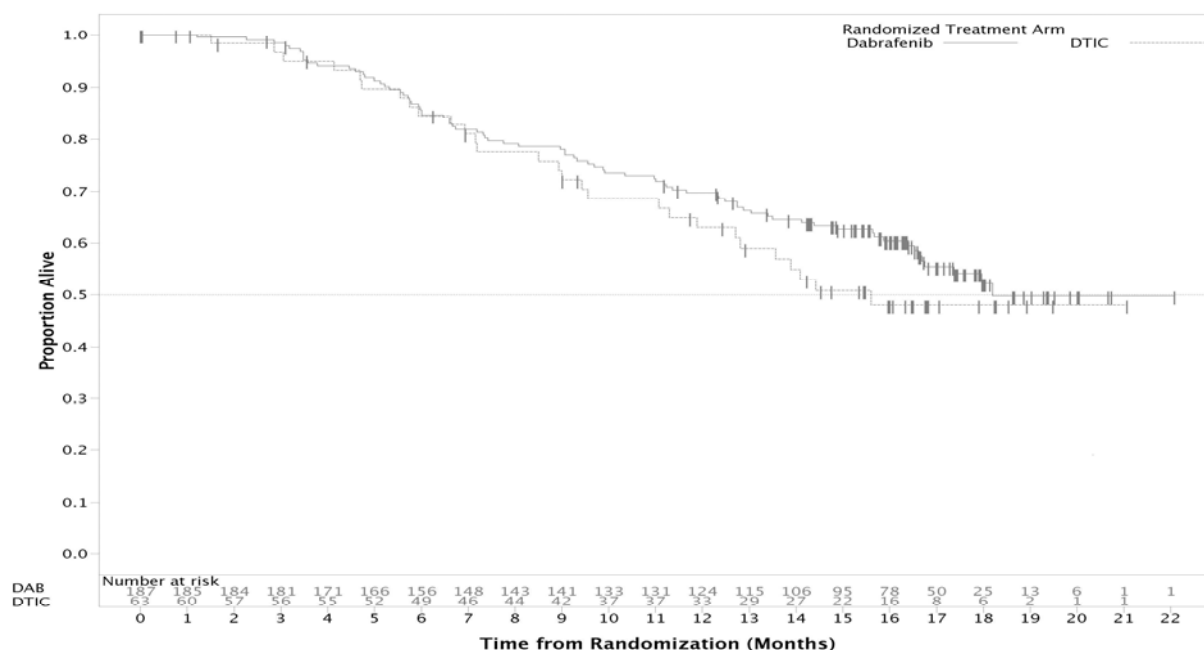
Tabela 6: Dane dotyczące czasu przeżycia z analizy podstawowej oraz analiz post-hoc.

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

^(a) Nie przerywano gromadzenia danych w chwili zmiany leczenia pacjentów.

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

Rycina 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (badanie BREAK-3) (18 grudnia 2012 r.)



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

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

lub do Kohorty B (pacjenci, którzy otrzymywali wcześniej miejscowe leczenie z powodu przerzutów do mózgu).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był całkowity odsetek odpowiedzi w ośrodkowym układzie nerwowym (wewnątrzczaszkowo, ang. *overall intracranial response rate*, OIRR) w populacji pacjentów z mutacją V600E w ocenie badacza. Wyniki potwierdzonej OIRR oraz inne wyniki dotyczące skuteczności w ocenie badacza są przedstawione w Tabeli 7.

Tabela 7: Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z przerzutami do mózgu (badanie BREAK-MB)

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

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

a – Potwierdzona odpowiedź.

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odstąpiła od wymagania przedstawienia wyników badań dabrafenibu ze jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży w czerniaku. Dodatkowe informacje na temat stosowania leku u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Dabrafenib jest substratem dla ludzkiej glikoproteiny P (Pgp) oraz dla mysiego białka BCRP w warunkach *in vitro*. Transportery te mają jednak minimalny wpływ na biodostępność i eliminację dabrafenibu, a ryzyko klinicznie istotnych interakcji lekowych z inhibitorami Pgp lub BCRP jest niskie.

Nie wykazano, aby dabrafenib lub jego 3 główne metabolity były inhibitorami Pgp w warunkach *in vitro*.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Masa ciała i płeć

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

Rasa

Nie ma dostępnych wystarczających danych do oceny potencjalnego wpływu rasy na farmakokinetykę dabrafenibu.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę dabrafenibu u pacjentów pediatrycznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

W badaniach toksyczności u młodych szczurów zaobserwowano wpływ na wzrost (skrócenie kości długich), działania nefrotoksyczne (złogi cewkowe, zwiększona częstość torbieli korowych i bazofilia cewkowa, a także odwracalne podwyższenie poziomu mocznika i (lub) kreatyniny), toksyczny wpływ na jądra (zmiany zwyrodnieniowe i poszerzenie kanalików), a także wcześniejsze otwieranie się pochwy (bez towarzyszącego wpływu na masę jajników i bez zmian morfologicznych w tkankach rozrodczych u samic).

Dabrafenib wykazywał działanie fototoksyczne *in vitro* w teście wychwyty czerwieni neutralnej (NRU) przez fibroblasty mysie 3T3.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Dwutlenek krzemu koloidalny

Otoczka kapsułki

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

Tusz:

Żelaza tlenek czarny (E172)
Szelak
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Każda butelka zawiera 28 albo 120 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Irlandia

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde
dabrafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsulek
120 kapsulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

tafinlar 50 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafinlar 50 mg kapsułki
dabrafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek
120 kapsułek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork,
Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde
dabrafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsulek
120 kapsulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Zawiera środek osuszający, nie należy go wyjmować ani połykać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

tafinlar 75 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tafinlar 75 mg kapsułki
dabrafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsulek
120 kapsulek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 6900 Cork Airport Business Park, Kinsale Road, Cork, Irlandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Tafinlar 50 mg kapsułki twarde (kapsułki)

Tafinlar 75 mg kapsułki twarde (kapsułki)

dabrafenib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

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

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

Spis treści ulotki:

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

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

Lek Tafinlar zawiera jako substancję czynną dabrafenib. Jest on stosowany w leczeniu dorosłych pacjentów z rodzajem nowotworu skóry zwanym czerniakiem,

- u których występuje określona zmiana (mutacja) genu zwanego „*BRAF*”
 - u których nowotwór rozprzestrzenił się do innych części ciała i nie można go usunąć operacyjnie.
- Ta mutacja genu mogła spowodować rozwój czerniaka. Tafinlar oddziałuje na białka wytworzone z udziałem zmienionego genu *BRAF* i spowalnia lub hamuje rozwój nowotworu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tafinlar

Tafinlar może być stosowany wyłącznie w leczeniu czerniaka ze zmianą (mutacją) genu *BRAF*, dlatego lekarz będzie musiał najpierw pobrać próbki tkanek guza, aby sprawdzić, czy Tafinlar jest odpowiednim lekiem dla pacjenta.

Kiedy nie stosować leku Tafinlar:

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- pacjent ma **chorobę wątroby**.
- pacjent ma lub miał kiedykolwiek **chorobę nerek**

Lekarz może pobrać krew w celu monitorowania czynności wątroby w trakcie leczenia lekiem Tafinlar.

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

Objawy, na które należy zwrócić uwagę

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

Gorączka (wysoka temperatura ciała)

- ten lek może wywołać gorączkę (patrz także punkt 4). **W razie pojawienia się gorączki w trakcie stosowania tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.**

Zmiany skórne w trakcie lub po zakończeniu leczenia

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

Problemy z oczami

- Lekarz powinien zbadać oczy pacjenta w trakcie stosowania tego leku.
- **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi** w razie wystąpienia zaczerwienienia i podrażnienia oczu, niewyraźnego widzenia, bólu oka lub innych zmian widzenia w trakcie leczenia (patrz także punkt 4).

Dzieci i młodzież

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

Lek Tafinlar a inne leki

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

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

- **środki kontroli urodzeń (środki antykoncepcyjne)** zawierające hormony w postaci tabletek, wstrzyknięć lub plastrów
- warfaryna i acenokumarol, leki stosowane **do rozrzedzania krwi**
- digoksyna, stosowana w leczeniu **chorób serca**
- leki stosowane w leczeniu **zakażeń grzybiczych**, takie jak ketokonazol, worykonazol i pozakonazol
- niektóre leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, stosowanych w leczeniu **wysokiego ciśnienia tętniczego krwi**, takie jak diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina lub werapamil
- leki stosowane w leczeniu **raka**, takie jak kabazytaksel
- niektóre leki stosowane w leczeniu pewnych **zaburzeń psychicznych**, takie jak haloperydol
- niektóre **antybiotyki**, takie jak klarytromycyna, doksycyklina i telitromycyna

- niektóre leki stosowane w leczeniu **gruźlicy**, takie jak ryfampicyna
- niektóre leki zmniejszające stężenie **cholesterolu** we krwi, takie jak atorwastatyna i symwastatyna
- niektóre leki **immunosupresyjne**, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus
- leki **zmniejszające wytwarzanie soku żołądkowego**, takie jak omeprazol
- niektóre **leki przeciwzapalne**, takie jak deksametazon i metyloprednizolon
- niektóre leki stosowane w leczeniu **zakażenia HIV**, takie jak rytonawir, amprenawir, indynawir, darunawir, delawirdyna, efawirenz, fozamprenawir, lopinawir, nelfinawir, sakwinawir i atazanawir
- niektóre leki **uśmierzające ból**, takie jak fentanyl i metadon
- niektóre leki stosowane w leczeniu napadów drgawkowych (**padaczki**), takie jak fenytoina, fenobarbital, prymidon, kwas walproinowy lub karbamazepina
- leki **przeciwdepresyjne**, takie jak nefazodon i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)

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

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

Ciąża i karmienie piersią

Lek Tafinlar nie jest zalecany w czasie ciąży.

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki przed zastosowaniem tego leku. Tafinlar nie jest zalecany w czasie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
- Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas przyjmowania leku Tafinlar oraz przez 28 dni po zakończeniu leczenia.
- Środki antykoncepcyjne zawierające hormony (takie jak tabletki, wstrzyknięcia lub plastry) mogą nie być skuteczne podczas przyjmowania leku Tafinlar. Pacjentka powinna stosować inną skuteczną metodę antykoncepcji taką jak prezerwatywa w celu nie zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie stosowania tego leku, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Lek Tafinlar nie jest zalecany w czasie karmienia piersią.

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

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmienie piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi. Pacjentka razem z lekarzem zadecydują, czy pacjentka będzie przyjmować lek, czy karmić piersią.

Wpływ na płodność mężczyzn i kobiet

Badania na zwierzętach wykazały, że substancja czynna leku, dabrafenib, może trwale zmniejszyć zdolność do posiadania dzieci. Nie wiadomo, czy działanie to występuje również u ludzi. Ponadto, mężczyźni przyjmujący Tafinlar mogą mieć zmniejszoną liczbę plemników w trakcie leczenia. Liczba plemników może nie wrócić do normy po zaprzestaniu przyjmowania leku.

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

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

Opisy tych działań zamieszczone są punktach 2 i 4.

W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Zarówno choroba, jej objawy i leczenie mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. Jak stosować lek Tafinlar

Jaką dawkę należy przyjmować

Lek Tafinlar należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tafinlar to dwie kapsułki po 75 mg dwa razy na dobę (co odpowiada dawce dobowej 300 mg).

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

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

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

Jak przyjmować

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

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

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

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

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

Nie przyjmować jednocześnie porannej i wieczornej dawki leku Tafinlar.

Pominięcie zastosowania leku Tafinlar

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

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

Nie stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tafinlar

W razie zastosowania większej niż zalecana dawki leku Tafenlar, **należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu uzyskania porady**. Jeśli to możliwe, należy pokazać opakowanie leku Tafenlar oraz tę ulotkę.

Nie należy przerywać stosowania leku Tafenlar jeżeli nie zaleci tego lekarz

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

Gorączka (wysoka temperatura ciała)

Przyjmowanie leku Tafenlar może wywołać gorączkę u więcej niż u 1 na 10 pacjentów. **W razie wystąpienia gorączki (temperatura 38,5°C lub wyższa) w czasie przyjmowania tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarcie.** Przeprowadzą oni badania w celu wykrycia innej przyczyny gorączki i zastosują odpowiednie leczenie.

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

Zmiany skórne

W razie zaobserwowania jakichkolwiek zmian skórnych podczas stosowania tego leku, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

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

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

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

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

Należy regularnie badać skórę podczas przyjmowania leku Tafenlar

W razie zauważenia któregoś z wymienionych:

- nowej brodawki
- owrzodzenia skóry lub czerwonego guza, który krwawi i się nie goi

- zmiana wielkości lub koloru znamienia
➔ **Należy jak najszybciej zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki** w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów - zarówno po raz pierwszy lub w razie ich nasilenia.

Problemy z oczami

U nie więcej niż 1 na 100 pacjentów przyjmujących Tafinlar może wystąpić schorzenie oka zwane zapaleniem błony naczyniowej, które może popsuć wzrok, jeśli pozostanie nieleczone. Zapalenie błony naczyniowej może rozwinąć się szybko; do objawów należą:

- zaczerwienienie i podrażnienie oka
- niewyraźne widzenie
- ból oka
- zwiększona wrażliwość na światło
- widzenie poruszających się kształtów
➔ W razie wystąpienia tych objawów, **należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Ważne jest aby natychmiast powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarence o wystąpieniu tych objawów**, szczególnie w razie bólu zaczerwienienia oka, które nie ulega szybkiej poprawie. Możliwe, że pacjent zostanie skierowany do okulisty, który przeprowadzi dokładne badanie oczu.

Inne działania niepożądane

Poza ciężkimi działaniami niepożądanymi wymienionymi powyżej, u pacjentów przyjmujących Tafinlar mogą wystąpić inne działania niepożądane.

Należą do nich:

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

- pogrubienie zewnętrznej warstwy skóry
- zmiany skórne takie jak wysypka, narośl na skórze przypominająca brodawkę lub zaczerwienienie lub obrzęk dłoni, palców lub podeszwy stóp (patrz wyżej „Zmiany skórne” w punkcie 4)
- ból głowy
- uczucie nudności (mdłości) wymioty, biegunka
- zmniejszenie apetytu
- dreszcze
- uczucie osłabienia
- brak energii
- gorączka (patrz wyżej „Gorączka (wysoka temperatura ciała” w punkcie 4)
- ból stawów, ból mięśni lub ból rąk lub stóp
- kaszel
- nadmierne wypadanie lub przerzedzanie włosów

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

- zaparcie
- objawy grypopodobne
- małe stężenie fosforu we krwi, wykazane w badaniach krwi
- zwiększenie stężenia cukru (glukozy) we krwi, wykazane w badaniach krwi
- zmiany pracy serca
- zmiany skórne obejmujące szorstkie, łuskowate plamy na skórze, brązowe lub żółtawe zgrubienia na skórze, brodawki starcze, suchość skóry, lśniące guzki, otwarte rany, świąd lub zaczerwienienie skóry (patrz wyżej „Zmiany skórne” w punkcie 4)

Niezbyt częste zmiany skórne mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów:

- zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej, patrz wyżej „Problemy z oczami” w punkcie 4)
- zapalenie trzustki (powodujące silny ból brzucha)
- zapalenie komórek tłuszczowych tkanki podskórnej, objawy obejmują tkliwe guzki na skórze

- reakcja alergiczna
- nowe zmiany czerniakowe
- problemy z nerkami, niewydolność nerek, wykazane w badaniach krwi
- zaburzenia rytmu serca

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Tafinlar

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Tafinlar

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

Jak wygląda lek Tafinlar i co zawiera opakowanie

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

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

Butelki wykonane są z nieprzezroczystego, białego polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z gwintowanymi zamknięciami z polipropylenu.

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

Podmiot odpowiedzialny

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork

Irlandia

Wytwórca

Glaxo Wellcome, S.A.

Avda. Extremadura, 3

09400 Aranda De Duero

Burgos

Hiszpania

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

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OU
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6015999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.

Tel: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 397000

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.