

5
ROČNÉ
DÁTA

V LIEČBE METASTATICKÉHO MELANÓMU
V ADJUVANTNEJ LIEČBE MELANÓMU V ŠTÁDIU III



VIAC MOŽNOSTÍ PRE ŽIVOT

Rýchla a dlhodobá účinnosť
v liečbe melanómu v štádiu III alebo IV
s prítomnou mutáciou V600 génu *BRAF*

Tafinlar (dabrafenib) v monoterapii alebo v kombinácii s Mekinistom (trametinib) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu *BRAF*^{1,2}
Tafinlar (dabrafenib) v kombinácii s Mekinistom (trametinib) je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu *BRAF*, po kompletnej resekcii^{1,2}

Skrátená informácia o lieku Tafinlar 50 mg, 75 mg tvrdé kapsuly

Prezentácia: Tvrdé kapsuly obsahujúce 50 mg alebo 75 mg dabrafenibu.

Indikácie: • **Melanóm:** Dabrafenib v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF. • **Adjuvantná liečba melanómu:** Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. • **Nemalobunkový karcinóm pľúc:** Dabrafenib v kombinácii s trametinibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF. **Dávkovanie:** Pred začatím užívania dabrafenibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF v nádorových bunkách. Odporúčaná dávka dabrafenibu v monoterapii alebo v kombinácii s trametinibom je 150 mg dvakrát denne. Odporúčaná dávka trametinibu, pokiaľ sa užíva v kombinácii s dabrafenibom, je 2 mg raz denne. • Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby. • U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. • U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má dabrafenib používať obozretne. • U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dabrafenib používať obozretne. • Bezpečnosť a účinnosť dabrafenibu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli doteraz stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia:** Účinnosť a bezpečnosť dabrafenibu neboli stanovené u pacientov s divokým typom génu BRAF, a preto sa dabrafenib nemá používať u týchto pacientov. • K dispozícii sú len obmedzené údaje u pacientov užívajúcich kombináciu dabrafenibu s trametinibom, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF. • U pacientov liečených dabrafenibom samotným a v kombinácii s trametinibom boli hlásené prípady spinocelulárneho karcinómu kože (cuSCC). Odporúča sa vykonať kožné vyšetrenie pred začiatkom liečby dabrafenibom a raz za mesiac počas celej liečby a počas šiestich mesiacov po liečbe cuSCC. V sledovaní sa má pokračovať 6 mesiacov po ukončení liečby dabrafenibom. • V klinických skúšaníach boli hlásené nové primárne melanómy u pacientov liečených dabrafenibom. • Pri expozícii dabrafenibu môže dôjsť k zvýšenému riziku nekožných malignít, keď sú prítomné mutácie RAS. V klinických skúšaníach boli hlásené malignity súvisiace s mutáciami RAS tak pri inom inhibítore BRAF (chronická myelomonocytová leukémia a nekožný SCC hlavy a krku), ako aj pri dabrafenibe v monoterapii (adenokarcinóm pankreasu, adenokarcinóm žľazodu) a pri dabrafenibe v kombinácii s inhibítorom MEK, trametinibom (kolorektálny karcinóm, karcinóm pankreasu). • U pacientov užívajúcich kombináciu dabrafenibu s trametinibom sa vyskytli krvácaivé príhody vrátane závažných krvácajúcich príhod a fatálnych krvácaní. • Hlásené boli oftalmologické reakcie vrátane uveitídy, iridocyclitídy a iritídy u pacientov liečených dabrafenibom ako monoterapiou a v kombinácii s trametinibom. Pacientov treba počas liečby pravidelne sledovať kvôli očným prejavom a príznakom. Pri kombinácii dabrafenibu s trametinibom sa môžu vyskytnúť RPED a RVO. • V klinických skúšaníach s dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom bola hlásená horúčka. Liečba sa má prerušiť, ak je teplota pacienta ≥ 38 °C. • Zlyhanie obličiek sa zistilo u < 1 % pacientov liečených samotným dabrafenibom a u ≤ 1 % pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom. U pacientov sa má počas liečby rutinne sledovať koncentrácia kreatinínu v sére. • U pacientov užívajúcich dabrafenib v kombinácii s trametinibom bola hlásená rabdomyolýza. • V klinických skúšaníach dabrafenibu v kombinácii s trametinibom sa zaznamenali prípady pneumonitídy alebo intersticiálnej choroby pľúc. • U pacientov liečených dabrafenibom v monoterapii a v kombinácii s trametinibom bola hlásená pankreatitída. Nevysvetliteľná bolesť brucha treba urýchlene vyšetriť, vrátane stanovenia hladín amylázy a lipázy v sére. • Pľúcna embólia alebo hlboká žilová trombóza sa môže vyskytnúť, ak sa dabrafenib užíva v kombinácii s trametinibom. V prípade pľúcnej embólie ohrozujúcej život natrvalo ukončíte liečbu trametinibom a dabrafenibom. • Počas liečby kombinovanou terapiou dabrafenibom / trametinibom boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofiíou a systémovými príznakmi, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. • *U pacientov liečených dabrafenibom v kombinácii s trametinibom bola po uvedení lieku na trh pozorovaná hemofagocytová lymfocytóza (HLH). • Ženy vo fertilnom veku musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas liečby a 2 týždne po ukončení liečby dabrafenibom a 16 týždňov po poslednej dávke trametinibu, keď sa podáva v kombinácii s dabrafenibom. Dabrafenib môže znížiť účinnosť perorálnych alebo iných systémových hormonálnych kontraceptív a má sa používať účinný alternatívny spôsob antikoncepcie. Dabrafenib sa nemá podávať gravidným ženám, pokiaľ potenciálny prínos pre matku neprevyšuje nad možným rizikom pre plod. Dabrafenib môže narušiť plodnosť mužov a žien. **Interakcie:** Pri súbežnom podávaní dabrafenibu so silnými inhibítormi CYP2C8 alebo CYP3A4 je potrebná obozretnosť. Treba sa vyhnúť súbežnému podaniu dabrafenibu so silnými induktormi CYP2C8 alebo CYP3A4. • Súbežné opakované podávanie trametinibu a dabrafenibu malo za následok klinicky významnú zmenu C_{max} a AUC trametinibu alebo dabrafenibu. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie na liek hlásené pri liečbe dabrafenibom boli hyperkeratóza, bolesť hlavy, pyrexia, artralgia, únava, nauzea, papilóm, alopecia, vyrážka a vrácnanie. Najčastejšie nežiaduce reakcie pri trametinibe v kombinácii s dabrafenibom boli: pyrexia, únava, nauzea, triaška, bolesť hlavy, hnačka, vrácnanie, artralgia a vyrážka. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** 28 alebo 120 tvrdých kapsúl **Registračné číslo:** EU/1/13/865/001-002

Dátum poslednej revízie SPC: 02/2023 **Poznámka:** Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 81102, Bratislava

* Všímajte si prosím zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Skrátená informácia o lieku Mekinist 0,5 mg; Mekinist 2 mg

Prezentácia: Filmom obalené tablety obsahujúce 0,5 mg alebo 2 mg trametinibu. **Indikácie:** • **Melanóm:** Trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým melanómom s mutáciou V600 génu BRAF. Klinický účinok trametinibu v monoterapii sa nepreukázal u pacientov, u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby inhibítorom BRAF. • **Adjuvantná liečba melanómu:** Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na adjuvantnú liečbu dospelých pacientov s melanómom v III. štádiu s mutáciou V600 génu BRAF, po kompletnej resekcii. • **Nemalobunkový karcinóm pľúc:** Trametinib v kombinácii s dabrafenibom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s pokročilým nemalobunkovým karcinómom pľúc s mutáciou V600 génu BRAF. **Dávkovanie:** Pred začatím užívania trametinibu sa musí u pacientov validovaným testom potvrdiť prítomnosť mutácie V600 génu BRAF. Odporúčaná dávka trametinibu v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom je 2 mg jedenkrát denne. • Zvládnutie nežiaducich reakcií si môže vyžadovať zníženie dávky, prerušenie liečby alebo ukončenie liečby. • U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má trametinib používať obozretne. • U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. • U pacientov vo veku > 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. U pacientov vo veku > 65 rokov môžu byť potrebné častejšie úpravy dávky. • Bezpečnosť a účinnosť trametinibu u detí a dospievajúcich (< 18 rokov) neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia:** • U pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom boli hlásené prípady skvamocelulárneho karcinómu kože a nové primárne melanómy, ktoré sa môžu riešiť excíziou a nevyžadujú si úpravu liečby. • U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom sa vyskytli krvácaivé príhody vrátane závažných krvácajúcich príhod a fatálnych krvácaní. • Hlásilo sa, že trametinib znižuje EFLK, ak sa užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom. U pacientov s poruchou funkcie ľavej komory sa má trametinib používať obozretne. EFLK sa má vyšetriť u všetkých pacientov pred začiatkom liečby trametinibom, jeden mesiac po začatí liečby a potom približne v 3 mesačných intervaloch počas liečby. • V klinických skúšaníach s trametinibom v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená horúčka. Liečba sa má prerušiť, ak je teplota pacienta ≥ 38 °C. • Liečba trametinibom sa má dočasne prerušiť u pacientov so suspektnou intersticiálnou chorobou pľúc alebo pneumonitídou, vrátane pacientov, u ktorých sú prítomné novo vzniknuté alebo zhoršujúce sa pľúcne príznaky a nálezy zahŕňajúce kašeľ, dyspnoe, hypoxiu, pleurálny výpotok alebo infiltráty. • Pri liečbe trametinibom v monoterapii a v kombinácii s dabrafenibom sa môžu vyskytnúť ochorenia súvisiace s poruchou zraku vrátane RPED a RVO. U pacientov s RVO in anamnéze sa trametinib neodporúča. Ak pacienti ohlásia novo vzniknuté poruchy zraku akými sú znížené centrálné videnie, rozmazané videnie alebo strata zraku kedykoľvek v priebehu liečby trametinibom, odporúča sa promptné oftalmologické vyšetrenie. U pacientov, u ktorých sa diagnostikuje RVO, sa má liečba trametinibom natrvalo ukončiť. • Vyrážka sa pozorovala približne u 60 % pacientov liečených trametinibom v monoterapii a u 24 % pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom. • U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená rabdomyolýza. • Pľúcna embólia alebo hlboká žilová trombóza sa môže vyskytnúť, ak sa trametinib užíva v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom. V prípade život ohrozujúcej pľúcnej embólie natrvalo ukončíte liečbu trametinibom a dabrafenibom. • Pri dabrafenibe v kombinácii s trametinibom boli hlásené pankreatitída a zlyhanie obličiek. • U pacientov užívajúcich trametinib v monoterapii alebo v kombinácii s dabrafenibom bola hlásená kolitída a gastrointestinálne perforácie, vrátane smrteľných prípadov. • *U pacientov liečených trametinibom v kombinácii s dabrafenibom bola po uvedení lieku na trh pozorovaná hemofagocytová lymfocytóza (HLH). • Počas liečby kombinovanou terapiou dabrafenibom / trametinibom boli hlásené prípady závažných kožných nežiaducich účinkov, vrátane Stevensovho Johnsonovho syndrómu a reakcie na liek s eozinofiíou a systémovými príznakmi, ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne. • Ženám vo fertilnom veku treba odporučiť, aby používali účinné spôsoby antikoncepcie počas liečby trametinibom a 16 týždňov po ukončení liečby. Trametinib sa nemá podávať gravidným ženám alebo dojčiacim matkám. Trametinib môže narušiť fertilitu ľudí. **Interakcie:** Keďže trametinib sa metabolizuje predovšetkým deacetyláciou sprostredkovanou hydrolytickými enzýmami, jeho farmakokinetika pravdepodobne nebude ovplyvnená inými látkami prostredníctvom metabolických interakcií. Je nepravdepodobné, že by trametinib významne ovplyvnil farmakokinetiku iných liekov prostredníctvom interakcie s enzýmami CYP alebo transportermi. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie nežiaduce reakcie pri trametinibe boli: vyrážka, hnačka, únava, periférny edém, nauzea a akneiformná dermatitída. Najčastejšie nežiaduce reakcie pri kombinovanej liečbe trametinibom a dabrafenibom boli: pyrexia, únava, nauzea, triaška, bolesť hlavy, hnačka, vrácnanie, artralgia a vyrážka. Úplný zoznam nežiaducich účinkov, pozri súhrn charakteristických vlastností lieku. **Dostupné veľkosti balenia:** 30 x 0,5 mg, 30 x 2 mg **Registračné čísla:** EU/1/14/931/002, EU/1/14/931/006 **Dátum poslednej revízie SPC:** 02/2023 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 81102, Bratislava

* Všímajte si prosím zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Referencie: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Tafinlar® (dabrafenib), www.sukl.sk; revízia textu február 2023. 2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Mekinist® (trametinib), www.sukl.sk; revízia textu február 2023.