

ZKRÁCENÁ INFORMACE

Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky

Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

Složení:

Dabrafenibi mesilas v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu.

Indikace:

Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. V kombinaci s trametinibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci. V kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF.

Dávkování:

Doporučená dávka dabrafenibu užívaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit současně. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci nemoci nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, malignit s RAS pozitivní mutací vyskytujících se v jiné lokalitě než kožní (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory, okluze retinální žíly, ablace retinálního pigmentového epitelu a intersticiálního plicního onemocnění/pneumonitidy. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Klinické údaje u pediatrické populace nejsou k dispozici.

Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Zvláštní upozornění/opatření:

Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem nebo NSCLC s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak mimo kožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázené těžkou ztuhlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. *Pokud je tělesná teplota pacienta ≥ 38 °C, léčba (dabrafenibem, pokud se používá v monoterapii, a dabrafenibem i trametinibem, pokud se používají v kombinaci) má být přerušena.* U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cuSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonitidy, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo

hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících kombinaci dabrafenib/trametinib byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCARs, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit. U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace.

Interakce:

Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)]. Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C_{max} a AUC trametinibu nebo dabrafenibu.

Těhotenství a kojení:

Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci a 4 měsíce po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem.

Nežádoucí účinky:

Velmi časté: papilom, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, zvracení, průjem, hyperkeratóza, alopecie, vyrážka, syndrom palmo-plantární erythrodyzestezie, artralgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, únava, zimnice, astenie.

Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfatémie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, aktinická keratóza, kožní léze, erytém, fotosenzitivní reakce, onemocnění podobné chřipce.

Navíc pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem: Velmi časté: nazofaryngitida, závratě, hypertenze, hemoragie, abdominální bolest, zácpa, suchá kůže, pruritus, erytém, svalové spazmy, periferní otok, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT, zvýšení AST.

Časté: infekce močových cest, celulitida, folikulitida, paronychium, pustulózní vyrážka, papilom, neutropenie, anemie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmazané vidění, poruchy vidění, uveitida, snížení ejakční frakce, hypotenze, lymfedém, dušnost, sucho v ústech, stomatitida, akneiformní dermatitida, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, syndrom palmo-plantární erythrodyzestezie, hyperhidróza, panikulitida, kožní fisury, zánět sliznice, otok obličeje, zvýšení gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi.

Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchování:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Dostupné lékové formy/velikosti balení:

28 nebo 120 tvrdých tobolek

Poznámka:

Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

Reg. č.: EU/1/13/865/001-4. **Datum registrace:** 26. 8. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:**

26. 8. 2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekcí z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.

*Všimněte si prosím změn (změn) v informacích o léčivém přípravku.

Zkrácená informace

MEKINIST 0,5 mg potahované tablety

MEKINIST 2 mg potahované tablety

Složení:

Léčivá látka: Mekinist 0,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 0,5 mg.

Mekinist 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 2,0 mg.

Indikace:

Monoterapie nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF. V kombinaci s dabrafenibem k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekcii. V kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF.

Dávkování:

Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci onemocnění nebo se neobjeví nepřijatelná toxicita. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC - jedná se o horečku, uveitidu, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní, snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluze retinální žíly (RVO), odchlípení pigmentového epitelu sítnice (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitida (primárně spojené s trametinibem). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou poruchou jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně, tablety se nesmí žvýkat ani drtit a užívá se bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní nebo večerní dávkou dabrafenibu.

Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Zvláštní upozornění/opatření:

Léčba kombinací trametinib-dabrafenib by měla být zvažena u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nově diagnostikovaného primárního melanomu a cuSCC (včetně keratoakantomu) u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. V souvislosti s trametinibem užívaným v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které její výskyt a závažnost jsou zvýšeny v případě kombinační terapie. *Pokud je tělesná teplota pacienta ≥ 38 °C, léčba (trametinibem, pokud se používá v monoterapii, a trametinibem i dabrafenibem, pokud se používají v kombinaci) má být přerušena.* V klinické studii fáze III se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitida. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou související s léčbou. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví

symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících kombinaci trametinib /dabrafenib byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCARs), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCARs, je nutné léčbu trametinibem a dabrafenibem ukončit. Při léčbě trametinibem v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky. Je zapotřebí zvýšené opatrnosti u pacientů s rizikovými faktory pro gastrointestinální perforaci, včetně divertikulitidy v anamnéze, metastáz v gastrointestinálním traktu a současného užívání léčivých přípravků se známým rizikem gastrointestinální perforace.

Interakce:

Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Trametinib je in-vitro substrátem efluxního transportéru P-gp, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itakonazol). Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)]. Pacienti by měli užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.

Fertilita, těhotenství a kojení:

Pacientky mají v průběhu léčby trametinibem a po dobu 16 týdnů po ukončení léčby používat účinné antikoncepční metody. Užívání v kombinaci s dabrafenibem může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Trametinib se nemá podávat těhotným ženám a kojícím matkám.

Nežádoucí účinky:

Velmi časté: Hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, sucho v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. Časté: folikulitida, paronychium, celulitida, pustulózní vyrážka, anemie, hypersenzitivita, dehydratace, rozmazané vidění, periorbitální edém, poruchy vidění, dysfunkce levé komory, snížení ejekční frakce, bradykardie, lymfedém, pneumonitida, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, kožní fisury, popraskaná kůže, edém obličeje, zánět sliznic, astenie, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinínázy v krvi.

Navíc pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem: Velmi časté: nazofaryngitida, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, abdominální bolest, erytém, artralgie, myalgie, bolest končetin, svalové spazmy, zimnice, astenie, horečka, zvýšení ALT, onemocnění podobné chřipce. Časté: infekce močových cest, spinocelulární karcinom, papilom, seboroická keratóza, neutropenie, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfatemie, hyperglykemie, uveitida, hypotenze, aktinická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, panikulitida, fotosenzitivní reakce, zvýšení gama-glutamyltransferázy .

Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchování:

Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Dostupné lékové formy/velikosti balení: Lahvička o obsahu 7 nebo 30 tablet.

Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

Reg. č.: Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/01, EU/1/14/931/02, Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/05, EU/1/14/931/06. **Datum registrace:** 30. 6. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 12. 10. 2021.

Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v kombinaci s dabrafenibem v indikaci neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací V600 genu BRAF a v indikaci

adjuvantní léčba dospělých pacientů s melanomem stadia III s mutací V600 genu BRAF po kompletní chirurgické resekci z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V indikaci pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) s mutací V600 genu BRAF úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.