



PRVNÍ a v současné době JEDINÁ CÍLENÁ
ADJUVANTNÍ LÉČBA MELANOMU STADIA III
s daty Z 10LETÉHO SLEDOVÁNÍ¹



LÉČBA POUZE 1 ROK SLEDOVÁNÍ PO DOBU AŽ 10 LET

- Dosažení dlouhodobého **RFS 48 %** v 10 letech¹
- Dosažení dlouhodobého **DMFS 63 %** v 10 letech¹
- Jediná adjuvantní léčba melanomu stadia III s daty o OS za **10 let¹**
- Bezpečnostní profil s **reverzibilními NÚ¹**

DLOUHODOBÁ ÚČINNOST S PREDIKOVATELNÝM BEZPEČNOSTNÍM PROFILEM S REVERZIBILNÍMI NÚ¹

* první klinická studie fáze III (<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01682083>)
NÚ, nežádoucí účinek; DMFS, přežít bez vzdálených metastáz, OS, celkové přežití; RFS, přežít bez relapsu.

Reference: 1. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med.* Publikováno 19. června 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2404319.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Tafinlar 50 mg tvrdé tobolky Tafinlar 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Jedna tvrdá tobolka obsahuje dabrafenib-mesilat 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 a způsob podání:** Doporučená dávka dabrafenibu užívávaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Tobolky se polykají celé a zapíjejí vodou. Nesmí se žvýkat, otevírat, ani mlsat s potravou nebo nápoji. Dabrafenib je třeba užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zjištění 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 je nutné snížení dávky obou látek, přerušení nebo ukončení léčby. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci nemoci nebo se neobjeví nepříjemná toxicita. Výjimky, kde jsou úpravy dávky nutné, viz níže. **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 nebyly stanoveny u pacientů s melanomem nebo NSCLC s dvířkovým 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 v mimokožní 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 zúžlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^\circ\text{C}$, léčba má být přerušena. U pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cSCC), 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 mají být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky a na sérový kreatinin. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytl hemoragický příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, vysoký intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonitidy, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombozy, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví příznaky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu dabrafenibem a trametinibem ukončit. U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem pozorována hemofagocytická lymfohistiocytóza (HLH). Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání dabrafenibu a trametinibu přerušeno a zahájena léčba HLH. "Užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem bylo spojeno s výskytem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci." **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory CYP2C8 a CYP3A4 (např. ketokonazol, gemfibrozil, neladonazol, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, atazanavir), je třeba dabrafenib užívat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými indukci CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo ftezkal tekutovaná (Hypericum perforatum)). Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu, respektive digoxinu. Opakované podávání dabrafenibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C_{50} a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 2 týdnů po ukončení léčby dabrafenibem a 16 týdnů po poslední dávce dabrafenibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Dabrafenib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni o možné únavě a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: papilom, snížení chuti k jídlu, bolest hlavy, kašel, nauzea, zvracení, průjem, hyperkeratóza, alopecie, vyrážka, syndrom palmo-plantární erythrodysestezie, artralgie, bolest kožních, pyrexie, únavy, zimnice, astenie. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfátemie, hyperglykemie, "periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)", zácpa, suchá kůže, pruritus, akcinická keratóza, kožní léze, erytém, fotosenzitivita, onemocnění podobné chřipce. **Návisť pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: nazofaryngitida, závrať, 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, paronychie, pustulární vyrážka, neutropenie, anémie, trombocytopenie, leukopenie, dehydratace, hyponatremie, rozmažené vidění, poruchy vidění, uveitida, lymfadenitida, dušnost, suchý v ústech, stomatitida, akneiformní dermatitida, noční pocení, hyperhidróza, pankulitida, kožní fisury, zánět sliznice, otok obličejů, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininkinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** Jedna lahvička obsahuje 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Registrační číslo:** EU/1/13/865/001-004. **Datum registrace:** 26. 8. 2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 7. 8. 2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion 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 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.

Zkrácená informace o léčivém přípravku Mekinist 0,5 mg potahované tablety Mekinist 2 mg potahované tablety

Složení: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinib dimethylsulfoxid v množství odpovídajícím 0,5 mg, resp. 2 mg trametinibu. **Indikace:** Trametinib je indikován v monoterapii 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 resekci. V kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacienti musí být potvrzenou mutací V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívávaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem je nutné snížení dávky obou látek, přerušení nebo ukončení léčby. Při adjuvantní léčbě melanomu mají být pacienti léčeni po dobu 12 měsíců, pokud nedojde k rekurenci onemocnění nebo se neobjeví nepříjemná toxicita. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávky nutné, viz níže. **Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku.** **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba dabrafenibem v kombinaci s dabrafenibem má být zvažována u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nové diagnostikované primárního melanomu a cSCC u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s poruchami 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 vyskytl hemoragický příhod, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále hemoragie, a to u osob, které jsou již vyzkoušeny v případě kombinace terapie. Pokud je tělesná teplota pacienta $\geq 38^\circ\text{C}$, léčba má být přerušena. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektem intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními intersticiálními plicními onemocněními nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními intersticiálními plicními onemocněními 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 trombozy, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončete. U pacientů užívajících trametinib v kombinaci s dabrafenibem byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pokud se objeví příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu 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. Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem pozorována hemofagocytická lymfohistiocytóza (HLH). Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání trametinibu a dabrafenibu přerušeno a zahájena léčba HLH. "Užívání trametinibu v kombinaci s dabrafenibem bylo spojeno s výskytem syndromu nádorového rozpadu (TLS). Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci." **Interakce:** Trametinib je *in vitro* substrátem efelného transportu P-gp, doporučuje se obezřetnost při současném podávání s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory P-gp (např. verapamil, cyklosporin, ritonavir, chinidin, itraconazol). Trametinib může způsobit nezhodnotitelnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatin) ve střevě, která může být minimalizována oddělením podání (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů CYP2C8 a CYP3A4 (např. ketokonazol, gemfibrozil, neladonazol, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými indukci CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo ftezkal tekutovaná (Hypericum perforatum)). Pacienti mají 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 účinnou antikoncepci metody. Užívání v kombinaci s dabrafenibem může snížit účinnost hormonální antikoncepce. Trametinib se nemá podávat těhotným ženám a kojícím matkám. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Trametinib má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni o možné únavě, zácpě a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, suchý v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únavy, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. Časté: folikulitida, paronychie, celulitida, pustulární vyrážka, anémie, hyperpigmentace, dehydratace, "periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie)", rozmažené vidění, poruchy vidění, dysfunkce ledvin, snížení ejekční frakce, bradykardie, lymfadenitida, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erythrodysestezie, kožní fisury, popraskaná kůže, edém obličejů, zánět sliznice, astenie, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. **Návisť pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: nazofaryngitida, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrať, abdominální bolest, erytém, artralgie, bolest kožních, pyrexie, únavy, zimnice, astenie, onemocnění podobné chřipce, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatininkinázy v krvi. **Další nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku.** **Podmínky uchování:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné léčivé formy/velikosti balení:** Lahvička obsahuje 7 nebo 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Registrační číslo:** Mekinist 0,5 mg – EU/1/14/931/001, EU/1/14/931/002, Mekinist 2 mg – EU/1/14/931/005, EU/1/14/931/006. **Datum registrace:** 30. 6. 2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 7. 8. 2024. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion 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.