PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Finlee 10 mg dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 10 mg dabrafenibu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje < 0,00078 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Dispergovatelná tableta.

Bílá až nažloutlá, kulatá, bikonvexní 6mm tableta s vyraženým „D“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Gliom nízkého stupně

Přípravek Finlee je indikován v kombinaci s trametinibem k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku a starších s gliomem nízkého stupně (LGG, low-grade gliom) s mutací V600E genu BRAF, kteří vyžadují systémovou léčbu.

Gliom vysokého stupně

Přípravek Finlee je indikován v kombinaci s trametinibem k léčbě pediatrických pacientů ve věku 1 roku a starších s gliomem vysokého stupně (HGG, high-grade gliom) s mutací V600E genu BRAF, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí radioterapii a/nebo chemoterapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Finlee má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s používáním protinádorové léčby.

Pacient musí mít před zahájením léčby přípravkem Finlee potvrzenou mutaci V600E genu BRAF, vyhodnocenou zdravotnickým prostředkem pro *in vitro* diagnostiku (IVD) s označením CE v souladu s jeho určeným účelem. Není-li IVD s označením CE k dispozici, má být potvrzení BRAF V600E posouzeno alternativním validovaným testem.

Přípravek Finlee se používá v kombinaci s trametinibem ve formě prášku pro perorální roztok. Viz souhrn údajů o přípravku (SmPC) pro dávkování trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok.

Přípravek Finlee nesmí být nahrazen jinými lékovými formami dabrafenibu, protože nebyla prokázána bioekvivalence (viz bod 5.2).

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Finlee podávaná dvakrát denně se určuje podle tělesné hmotnosti (tabulka 1).

Tabulka 1 Dávkovací režim podle tělesné hmotnosti

Tělesná hmotnost*	Doporučená dávka (mg dabrafenibu) dvakrát denně	Doporučená dávka (počet 10mg tablet) dvakrát denně
8 až 9 kg	20 mg	2
10 až 13 kg	30 mg	3
14 až 17 kg	40 mg	4
18 až 21 kg	50 mg	5
22 až 25 kg	60 mg	6
26 až 29 kg	70 mg	7
30 až 33 kg	80 mg	8
34 až 37 kg	90 mg	9
38 až 41 kg	100 mg	10
42 až 45 kg	110 mg	11
46 až 50 kg	130 mg	13
≥ 51 kg	150 mg	15

*Zaokrouhlete tělesnou hmotnost na nejbližší kg, je-li to nutné.
Doporučená dávka pro pacienty s tělesnou hmotností nižší než 8 kg nebyla stanovena.
Přečtětě si v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok body „Dávkování“ a „Způsob podání“, kde jsou uvedeny pokyny k dávkování pro léčbu trametinibem při použití v kombinaci s přípravkem Finlee.

Délka léčby
Léčba přípravkem Finlee má pokračovat až do progrese onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelné toxicity. U pacientů starších 18 let s gliomem jsou k dispozici pouze omezené údaje, proto by pokračování léčby do dospělosti mělo být založeno na přínosech a rizicích pro jednotlivého pacienta podle posouzení lékařem.

Vynechání nebo zpoždění dávky
Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Finlee, má být užita pouze v případě, že do další plánované dávky zbývá více než 6 hodin. Pokud se po užití přípravku Finlee objeví zvracení, další dávka nemá být podána a následující dávka má být užita v příštím plánovaném čase.

Úprava dávkování
Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, přerušení léčby nebo trvalé ukončení léčby (viz tabulky 2 a 3).

V případě toxicity spojené s léčbou musí být dávka dabrafenibu i trametinibu současně snížena, léčba přerušena nebo ukončena. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu z těchto dvou látek, jsou popsány níže pro uveitidu, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytující se v jiné lokalitě než kožní (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluzi retinální žíly (RVO), odchlípení retinálního pigmentového epitelu (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonitidu (primárně spojené s trametinibem).

Pokud jsou nežádoucími účinky kožní malignity, úprava dávky nebo přerušení léčby se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Tabulka 2 Schéma úpravy dávkování založené na stupni závažnosti nežádoucích účinků (kromě pyrexie)

Stupeň (CTCAE)*	Doporučená úprava dávky dabrafenibu
Stupeň 1 nebo stupeň 2 (tolerovatelný)	Pokračujte v léčbě a sledujte pacienta podle klinického stavu.
Stupeň 2 (netolerovatelný) nebo stupeň 3	Přerušte léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu. Pokyny pro dávkování jsou uvedeny v tabulce 3.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu, nebo přerušte léčbu, dokud toxicita neustoupí na stupeň 0 až 1, při opětovném zahájení léčby snižte dávku o jednu dávkovací hladinu. Pokyny pro dávkování jsou uvedeny v tabulce 3.
* Intenzita klinických nežádoucích účinků stanovena na základě CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	

Tabulka 3 Doporučené úrovně snížení dávky pro nežádoucí účinky

Tělesná hmotnost	Doporučená dávka (mg dabrafenibu) dvakrát denně	Snížená dávka (počet 10mg tablet) dvakrát denně		
		První úroveň snížení	Druhá úroveň snížení	Třetí úroveň snížení
8 až 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 až 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 až 17 kg	40 mg	3	2	1
18 až 21 kg	50 mg	3	2	1
22 až 25 kg	60 mg	4	3	2
26 až 29 kg	70 mg	5	4	2
30 až 33 kg	80 mg	5	4	3
34 až 37 kg	90 mg	6	5	3
38 až 41 kg	100 mg	7	5	3
42 až 45 kg	110 mg	7	6	4
46 až 50 kg	130 mg	9	7	4
≥ 51 kg	150 mg	10	8	5
N/A=neuplatňuje se Trvale ukončete léčbu přípravkem Finlee, pokud není tolerována dávka 10 mg dvakrát denně nebo maximálně 3 snížení dávky.				

Tam, kde jsou nežádoucí účinky u pacienta úspěšně zvládány, lze zvážit opětovné postupné zvyšování dávky ve stejných krocích, jako probíhalo její snižování. Dávka dabrafenibu nemá přesáhnout doporučenou dávku uvedenou v tabulce 1.

Úprava dávky u vybraných nežádoucích účinků

Pyrexie

Pokud je tělesná teplota pacienta ≥ 38 °C, léčba dabrafenibem a trametinibem má být přerušena. V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo paracetamol. V případech, kdy nejsou antipyretika dostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce, a pokud je to nezbytné, má být zahájena léčba v souladu s místní praxí (viz bod 4.4). Léčba má být znovu nasazena, pokud je pacient bez příznaků po dobu nejméně 24 hodin, buď (1) ve stejné dávce, nebo (2) v dávce snížené o jednu dávkovací hladinu, pokud se pyrexie opakuje a/nebo byla doprovázena dalšími závažnými příznaky, včetně dehydratace, hypotenze nebo selhání ledvin.

Výjimky ve změně dávkování (kde je snížena dávka jenom jedné ze dvou látek) u vybraných nežádoucích účinků

Uveitida

V případě výskytu uveitidy není nutná úprava dávkování, pokud je léčba uveitidy lokálně aplikovanými léky úspěšná. Pokud není lokální léčba uveitidy účinná, je nutné přerušit podávání dabrafenibu až do vymizení očního zánětu a poté se má opětovně zahájit podávání dabrafenibu dávkou sníženou o jednu dávkovací hladinu. Úprava dávky trametinibu není nutná při užívání v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.4).

Malignity mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS

U pacientů s malignitou mimo kožní lokalizaci s mutací v RAS je nutné zvážit přínosy a rizika před pokračováním léčby dabrafenibem. Úprava dávky trametinibu není nutná při užívání v kombinaci s dabrafenibem (viz bod 4.4).

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) / dysfunkce levé komory

Pokud dojde k absolutnímu poklesu LVEF > 10 % proti výchozímu stavu a ejekční frakce je pod místní dolní hranicí normy (LLN, lower limit of normal), prostudujte si SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok (bod 4.2), které uvádí informace o změně dávkování trametinibu. Úprava dávky dabrafenibu není nutná při užívání v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.4).

Okluze retinální žíly (RVO) a odchlípení retinálního pigmentového epitelu (RPED)

Pokud pacienti kdykoli v průběhu léčby dabrafenibem v kombinaci s trametinibem hlásí nově vzniklé poruchy zraku, jako je zhoršení centrálního vidění, rozmazané vidění nebo ztráta vidění, je nutné dále postupovat a upravovat dávku trametinibu tak, jak uvádí SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok (bod 4.2). V případě potvrzení RVO nebo RPED není nutná úprava dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

U pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem se suspektním ILD nebo pneumonitidou, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními příznaky a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty, čekající na klinická vyšetření, je nutné postupovat dle SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok (bod 4.2), které uvádí informace o změně dávkování trametinibu. V případě ILD nebo pneumonitidy není nutná úrava dávky dabrafenibu užívaného v kombinaci s trametinibem.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické údaje a potenciální nutnost úpravy dávkování nelze stanovit (viz bod 5.2). Jaterní metabolismus a biliární sekrece jsou primárními cestami eliminace dabrafenibu a jeho metabolitů a u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater tak může docházet ke zvýšení expozice. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.
U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné klinické údaje a potenciální nutnost úpravy dávkování nelze stanovit (viz bod 5.2). Dabrafenib je třeba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin používat s opatrností.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost léčby dabrafenibem v kombinaci s trametinibem u dětí do 1 roku nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje. Studie u mláďat zvířat prokázaly účinky dabrafenibu, které nebyly u dospělých zvířat pozorovány (viz bod 5.3). Údaje o dlouhodobější bezpečnosti u pediatrických pacientů jsou v současnosti omezené.

Způsob podání

Přípravek Finlee je určen k perorálnímu podání.

Přípravek Finlee se má užívat nalačno, alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle (viz bod 5.2). Pokud pacient není schopen tolerovat užívání nalačno, je možné dle potřeby podat mateřské mléko a/nebo kojeneckou výživu.

Přípravek Finlee se doporučuje užívat každý den přibližně ve stejnou dobu, s intervalem přibližně 12 hodin mezi jednotlivými dávkami. Trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou přípravku Finlee.

Pokud pacient není schopen polykat a má *in situ* zavedenou nasogstrickou sondu, může být suspenze tablet přípravku Finlee podána touto sondou.

Pokyny pro přípravu a podání jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Finlee je určen k použití v kombinaci s trametinibem ve formě prášku pro perorální roztok, jelikož jsou k dispozici omezené údaje o použití dabrafenibu v monoterapii a o použití trametinibu v monoterapii u gliomu s pozitivní mutací V600 genu BRAF. Před zahájením léčby je nutné prostudovat SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok. V SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok jsou uvedeny další informace týkající se upozornění a opatření spojených s léčbou trametinibem.

Testování mutace V600E v genu BRAF

Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyly stanoveny u pacientů s gliomy s divokým typem genu BRAF. Dabrafenib se nemá u těchto pacientů používat (viz bod 5.1).

Nové malignity

Při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak v mimokožní lokalizaci.

Kožní malignity
U dospělých pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly pozorovány kožní malignity, jako je kožní spinocelulární karcinom (cuSCC), včetně keratoakantomu a nového primárního melanomu (viz bod 4.8). 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.

Podezřelé kožní léze mají být léčeny dermatologickou excizí a nevyžadují úpravu léčby. Pacienty je třeba poučit, aby informovali svého lékaře okamžitě, pokud se u nich objeví nové kožní léze.

Malignity mimo kožní lokalizaci
Experimenty *in vitro* prokázaly paradoxní aktivaci signalizace mitogenem aktivované proteinkinázy (MAP-kinázy) u buněk s divokým typem genu BRAF s mutacemi RAS, pokud jsou vystaveny účinkům inhibitorů BRAF. To může u pacientů s mutacemi RAS vést ke zvýšení rizika výskytu malignit v jiných než kožních lokalitách při expozici dabrafenibu (viz bod 4.8). Malignity související s RAS byly hlášeny v klinických studiích u dospělých pacientů jak při léčbě jinými inhibitory BRAF (chronická myelomonocytární leukemie a SCC hlavy a krku mimo kožní lokalizaci), tak při léčbě dabrafenibem v monoterapii (adenokarcinom pankreatu, adenokarcinom žlučovodu) i při léčbě dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (kolorektální karcinom, karcinom pankreatu).

Před zahájením podávání dabrafenibu pečlivě zvažte přínosy a rizika u pacientů s předchozím nebo stávajícím nádorovým onemocněním spojeným s mutacemi RAS. Pacienti mají být vyšetřeni na již existující okultní malignity.

Po ukončení léčby dabrafenibem má pokračovat monitorování sekundárních/rekurentních malignit v jiné než kožní lokalizaci po dobu až 6 měsíců nebo do zahájení další protinádorové léčby. Abnormální nálezy mají být léčeny dle klinické praxe.

Hemoragie

U dospělých a pediatrických pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny hemoragické příhody (viz bod 4.8). U dospělých pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem se vyskytly závažné hemoragické příhody a fatální hemoragie. Pravděpodobnost vzniku těchto příhod u pacientů s nízkým počtem trombocytů (< 75 000/mm^3) nebyla stanovena, protože tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni. Riziko hemoragie může být zvýšené při současné antiagregační nebo antikoagulační léčbě. Pokud se hemoragie vyskytne, má být pacient léčen tak, jak je klinicky indikováno.

Poruchy zraku

U pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly hlášeny oftalmologické reakce, včetně uveitidy a iridocyklitidy (viz bod 4.8), v některých případech s dobou do nástupu v řádech několika měsíců. V klinických studiích byly u dospělých pacientů léčených dabrefinibem hlášeny oftalmologické reakce, včetně uveitidy, iridocyklitidy a iritidy. Pacienti mají být v průběhu léčby rutinně sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (jako jsou změny vidění, fotofobie a bolest očí).

Úprava dávkování není nutná, pokud účinné lokální přípravky zvládají oční zánět. Pokud není lokální léčba uveitidy účinná, přerušte podávání dabrafenibu až do vymizení očního zánětu a poté opětovně zahajte podávání dabrafenibu dávkou sníženou o jednu dávkovací hladinu. Po stanovení diagnózy uveitidy není nutná žádná úprava dávky trametinibu při užívání v kombinaci s dabrafenibem.

U pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy biokulární panuveitidy nebo biokulární iridocyklitidy připomínající Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom. Vysaďte dabrafenib až do vymizení očního zánětu a zvažte konzultaci s oftalmologem. Může být nezbytné zahájit systémovou léčbu kortikosteroidy.

V průběhu užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem může dojít k RPED a RVO. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok (bod 4.4). Po stanovení diagnózy RPED nebo RVO není nutná žádná úprava dávky trametinibu při užívání v kombinaci s dabrafenibem.

Pyrexie

Horečka byla hlášena v klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů léčených dabrafenibem (viz bod 4.8). Zaznamenány byly závažné neinfekční febrilie (definované jako horečka doprovázená těžkým rigorem, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u pacientů s původně normálními renálními funkcemi). U pediatrických pacientů, kteří dostávali dabrafenib v kombinaci s trametinibem, byl medián doby do nástupu prvního výskytu pyrexie 1,5 měsíce. U dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem, kteří dostávali dabrafenib v kombinaci s trametinibem a rozvinula se u nich pyrexie, se přibližně polovina prvních výskytů pyrexie vyskytla během prvního měsíce léčby a přibližně u jedné třetiny pacientů došlo ke 3 nebo více příhodám. Pacienti s těžkými neinfekčními febriliemi dobře reagovali na přerušení léčby a/nebo snížení dávky a podpůrnou léčbu.

Léčba dabrafenibem v kombinaci s trametinibem má být přerušena pokud je tělesná teplota pacienta ≥ 38 °C (viz bod 5.1). V případě recidivy lze terapii také přerušit při prvním příznaku pyrexie. Je třeba zahájit podávání antipyretik, jako jsou ibuprofen nebo paracetamol. V případech, kdy nejsou antipyretika dostatečně účinná, je nutné zvážit podávání perorálních kortikosteroidů. U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky infekce. Pokud horečka ustoupí, lze léčbu zahájit znovu. Pokud je horečka spojena s dalšími závažnými známkami nebo příznaky, lze léčbu po poklesu horečky a na základě klinického obrazu znovu zahájit, ale s použitím nižší terapeutické dávky (viz bod 4.2).

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) / dysfunkce levé komory

Snížení ejekční frakce levé komory bylo hlášeno u dospělých i pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8). V klinických studiích u pediatrických pacientů byl medián doby do nástupu prvního výskytu poklesu LVEF přibližně jeden měsíc. V klinických studiích u dospělých pacientů byl medián doby do výskytu dysfunkce levé komory, srdečního selhání a snížení LVEF 2 až 5 měsíců.

U pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem se ojediněle objevila akutní, závažná dysfunkce levé komory srdeční, způsobená myokarditidou. Po ukončení léčby bylo pozorováno úplné odeznění obtíží. Při nových nebo zhoršujících se známkách nebo příznacích srdeční dysfunkce mají mít lékaři na paměti možnost myokarditidy. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok (bod 4.4). Úprava dávky dabrafenibu není nutná při užívání v kombinaci s trametinibem.

Renální selhání

Renální selhání bylo hlášeno u ≤ 1 % dospělých pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem. Případy pozorované u dospělých pacientů byly obecně spojeny s horečkou a dehydratací a dobře reagovaly na přerušení léčby a obecná podpůrná opatření. U dospělých pacientů byla také hlášena granulomatózní nefritida. V průběhu léčby má být u pacientů rutinně monitorován sérový kreatinin. Při zvýšení hladiny kreatininu může být z klinického hlediska nutné léčbu přerušit. Použití dabrafenibu nebylo studováno u pacientů s renální insuficiencí (definovanou jako kreatinin > 1,5x ULN), proto je v těchto případech zapotřebí opatrnost (viz bod 5.2).

Účinky na játra

V klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly hlášeny nežádoucí účinky týkající se jater (viz bod 4.8). Doporučuje se, aby bylo u pacientů prováděno monitorování jaterních funkcí každé čtyři týdny po dobu 6 měsíců od zahájení léčby. V monitorování jaterních funkcí je možné dále pokračovat podle klinické potřeby.

Změny krevního tlaku

V klinických studiích byla u pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem hlášena jak hypertenze, tak hypotenze (viz bod 4.8). Krevní tlak má být změřen na začátku léčby a monitorován v jejím průběhu, s případnou kontrolou hypertenze standardní terapií.

Intersticiální plicní onemocnění (ILD) / pneumonitida

V klinických studiích byly u dospělých pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem hlášeny případy pneumonitidy nebo ILD. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok.

Vyrážka

V klinických studiích byla pozorována vyrážka u 49 % pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8). Většina těchto případů byla stupně závažnosti 1 nebo 2 a nevyžadovala přerušení léčby nebo snížení dávky.

Závažné kožní nežádoucí reakce

U dospělých pacientů užívajících kombinaci dabrafenib/trametinib byly hlášeny případy závažných kožních nežádoucích reakcí (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a lékových reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Pacienti mají být před zahájením terapie poučeni o známkách a příznacích kožních reakcí a v průběhu léčby mají být pečlivě sledováni. Pokud se objeví známky a příznaky naznačující vznik SCAR, je nutné léčbu ukončit.

Rhabdomyolýza

Rhabdomyolýza byla hlášena u dospělých pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem. Známky či příznaky rhabdomyolýzy vyžadují odpovídající klinické zhodnocení a indikovanou léčbu. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok.

Pankreatitida

Pankreatitida byla hlášena v klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8). Nevysvětlitelné bolesti břicha je nutné neprodleně vyšetřit, včetně stanovení hladiny sérových amyláz a lipáz. Při opětovném zahájení léčby po atace pankreatitidy je třeba pacienty pečlivě monitorovat.

Hluboká žilní trombóza (deep vein thrombosis, DVT) / plicní embolie (PE)

Může se vyskytnout plicní embolie nebo hluboká žilní trombóza. 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 trvale ukončete.

Gastrointestinální poruchy

U pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy kolitidy a enterokolitidy (viz bod 4.8). U dospělých pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byly hlášeny kolitidy a gastrointestinální perforace, a to včetně případů s fatálními následky. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok.

Sarkoidóza

U dospělých pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly hlášeny případy sarkoidózy většinou postihující kůži, plíce, oči a lymfatické uzliny. Ve většině případů se v léčbě dabrafenibem a trametinibem pokračovalo. V případě diagnózy sarkoidózy je třeba zvážit příslušnou léčbu.

Ženy ve fertilním věku / fertilita u mužů

Před zahájením léčby u žen ve fertilním věku je třeba poskytnout vhodné poradenství o účinných metodách antikoncepce. Ženy ve fertilním věku musí používat účinné metody antikoncepce jak během léčby, tak po dobu 2 týdnů po ukončení léčby dabrafenibem a 16 týdnů po ukončení léčby trametinibem. Muži užívající dabrafenib v kombinaci s trametinibem musí být informováni o potenciálním riziku poruchy spermatogeneze, které může být ireverzibilní (viz bod 4.6).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza

Po uvedení přípravku na trh byla u dospělých pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem pozorována hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH). Při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem je třeba dbát zvýšené opatrnosti. Pokud se HLH potvrdí, musí být podávání dabrafenibu a trametinibu přerušeno a zahájena léčba HLH.

Syndrom nádorového rozpadu

Výskyt TLS, který může být fatální, byl spojen s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.8). Mezi rizikové faktory TLS patří vysoká nádorová zátěž, preexistující chronická renální insuficience, oligurie, dehydratace, hypotenze a kyselá moč. Pacienti s rizikovými faktory TLS mají být pečlivě sledováni a je třeba u nich zvážit profylaktickou hydrataci. TLS má být léčen okamžitě, jak je klinicky indikováno.

Účinky jiných léčivých přípravků na dabrafenib

Dabrafenib je substrátem CYP2C8 a CYP3A4. Je-li to možné, je třeba se vyvarovat podávání silných induktorů těchto enzymů, protože tyto látky mohou snižovat účinnost dabrafenibu (viz bod 4.5).

Účinky dabrafenibu na jiné léčivé přípravky

Dabrafenib je induktor metabolizujících enzymů, což může vést ke ztrátě účinnosti mnoha běžně užívaných léčivých přípravků (viz příklady v bodě 4.5). Při zahájení léčby dabrafenibem je proto zásadní hodnocení DUR (drug utilisation review). Obecně je třeba se vyvarovat současného užívání dabrafenibu s léčivými přípravky, které jsou citlivými substráty určitých metabolizujících enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5), pokud není možné monitorování účinnosti a úprava dávky.

Současné podávání dabrafenibu s warfarinem vede ke snížení expozice warfarinu. Při současném podávání dabrafenibu s warfarinem a při ukončení léčby dabrafenibem je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se dodatečné monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.5).

Současné podávání dabrafenibu s digoxinem může vést ke snížení expozice digoxinu. Při současném podávání dabrafenibu s digoxinem (substrátem přenašeče) a při ukončení léčby dabrafenibem je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se dodatečné monitorování digoxinu (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Draslík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v maximální denní dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Benzylalkohol
Tento léčivý přípravek obsahuje < 0,00078 mg benzylalkoholu v jedné dispergovatelné tabletě.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Pacienti mladší 3 let mají být sledováni s ohledem na respirační příznaky.

Ženy, které jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají být informovány o potenciálním riziku pro plod z pomocné látky benzylalkoholu, která se může časem akumulovat a způsobit metabolickou acidózu.

Dispergovatelné tablety dabrafenibu mají být používány s opatrností u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin, protože benzylalkohol se může časem akumulovat a způsobit metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Účinky jiných léčivých přípravků na dabrafenib

Dabrafenib je substrátem metabolizujících enzymů CYP2C8 a CYP3A4, zatímco aktivní metabolity hydroxydabrafenib a desmethyldabrafenib jsou substráty CYP3A4. Léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory nebo induktory CYP2C8 nebo CYP3A4, proto budou s velkou pravděpodobností zvyšovat, resp. snižovat koncentrace dabrafenibu. Při podávání s dabrafenibem je třeba zvažovat alternativní látky, je-li to možné. Pokud se společně s dabrafenibem podávají silné inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klarithromycin, ritonavir, sachinavir, telithromycin, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba dabrafenib užívat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 nebo CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*)).

Podávání ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) v dávce 400 mg jednou denně s dabrafenibem v dávce 75 mg dvakrát denně vedlo k 71% zvýšení AUC dabrafenibu a 33% zvýšení C_{max} dabrafenibu v porovnání s hodnotami při podávání samotného dabrafenibu. Současné podávání vedlo k 82% zvýšení AUC hydroxydabrafenibu a 68% zvýšení AUC desmethyldabrafenibu. U karboxydabrafenibu bylo zaznamenáno 16% snížení AUC.

Podávání gemfibrozilu (inhibitor CYP2C8) v dávce 600 mg dvakrát denně s dabrafenibem v dávce 75 mg dvakrát denně vedlo k 47% zvýšení AUC dabrafenibu, ale neovlivnilo C_{max} dabrafenibu v porovnání s hodnotami při podávání samotného dabrafenibu. Gemfibrozil neměl klinicky významný účinek na systémovou expozici metabolitům dabrafenibu (≤ 13 %).

Podávání rifampicinu (induktoru CYP3A4/CYP2C8) v dávce 600 mg jednou denně s dabrafenibem v dávce 150 mg dvakrát denně vedlo po opakovaném podávání k poklesu C_{max} (27 %) a AUC (34 %) dabrafenibu. Relevantní změna AUC hydroxydabrafenibu nebyla zaznamenána. U karboxydabrafenibu došlo ke zvýšení AUC o 73 % a u desmethyldabrafenibu byla AUC snížena o 30 %.

Souběžné podávání opakovaných dávek dabrafenibu v dávce 150 mg dvakrát denně a rabeprazolu, látky zvyšující pH, v dávce 40 mg jednou denně vedlo k 3% zvýšení AUC a 12% snížení C_{max} dabrafenibu. Tyto změny AUC a C_{max} dabrafenibu jsou považovány za klinicky nevýznamné. Neočekává se, že by léčivé přípravky, které mění pH v horním gastrointestinálním traktu (např. inhibitory protonové pumpy, antagonisté H_2 receptorů, antacida), snižovaly biologickou dostupnost dabrafenibu.

Účinky dabrafenibu na jiné léčivé přípravky

Dabrafenib je induktor enzymů a zvyšuje syntézu enzymů, které metabolizují léky, včetně CYP3A4, CYP2C a CYP2B6 a může zvyšovat syntézu transportérů. To vede ke snížení plazmatických hladin léčivých přípravků metabolizovaných těmito enzymy a může ovlivnit některé transportované léčivé přípravky. Snížení plazmatických koncentrací může vést ke ztrátě nebo snížení klinického účinku těchto léčivých přípravků. Existuje rovněž riziko zvýšení tvorby aktivních metabolitů těchto léčivých přípravků. Enzymy, které mohou být indukovány, zahrnují CYP3A v játrech a ve střevě, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a UGT (glukuronidkonjugující enzymy). Transportní protein P-gp může být rovněž indukován stejně jako další transportéry, např. MRP-2. Na základě pozorování z klinické studie s rosuvastatinem indukce OATP1B1/1B3 a BCRP není pravděpodobná.

In vitro způsoboval dabrafenib na dávce závislé zvýšení CYP2B6 a CYP3A4. Ve studii klinických lékových interakcí klesaly C_{max} a AUC perorálně podaného midazolamu (substrát CYP3A4) o 47 %, resp. 65 %, pokud byl midazolam podávaný společně s opakovanými dávkami dabrafenibu.

Podávání dabrafenibu spolu s warfarinem vedlo ke snížení AUC S-warfarinu o 37 % a snížení AUC R-warfarinu o 33 % v porovnání s hodnotami při podávání samotného warfarinu. C_{max} S-warfarinu se zvýšila o 18 % a C_{max} R-warfarinu se zvýšila o 19 %.

Očekávají se interakce s mnoha léčivými přípravky, které jsou eliminovány prostřednictvím metabolismu nebo aktivního transportu. Pokud jsou jejich terapeutické účinky pro pacienty velmi důležité a pokud úprava dávky není snadno proveditelná na základě monitorování účinnosti nebo plazmatických koncentrací, je třeba se podávání těchto léčivých přípravků vyvarovat nebo je používat s opatrností. Očekává se vyšší riziko jaterního poškození po podání paracetamolu u pacientů, kteří jsou současně léčeni induktory jaterních enzymů.

Očekává se velký počet ovlivněných léčivých přípravků, i když rozsah interakcí se bude různit. Skupiny léčivých přípravků, které mohou být ovlivněné, zahrnují, ale nejsou omezeny pouze na:

- Analgetika (např. fentanyl, methadon)
- Antibiotika (např. klarithromycin, doxycyklin)
- Cytostatika (např. kabazitaxel)
- Antikoagulancia (např. acenokumarol, warfarin, viz bod 4.4)
- Antiepileptika (např. karbamazepin, fenytoin, primidon, kyselina valproová)
- Antipsychotika (např. haloperidol)
- Blokátory kalciových kanálů (např. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- Srdeční glykosidy (např. digoxin, viz bod 4.4)
- Kortikosteroidy (např. dexamethason, methylprednisolon)
- HIV antivirotika (např. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sachinavir, tipranavir)
- Hormonální antikoncepce (viz bod 4.6)
- Hypnotika (např. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Imunosupresiva (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus)
- Statiny metabolizované prostřednictvím CYP3A4 (např. atorvastatin, simvastatin)

K nástupu indukce dojde pravděpodobně po 3 dnech opakovaného podávání dabrafenibu. Po přerušení léčby dabrafenibem je ústup indukce postupný, koncentrace citlivých substrátů CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19, UDP-glukuronyltransferázy (UGT) a transportérů (např. P-gp nebo MRP-2) může být zvýšena a kvůli možné toxicitě mají být pacienti monitorováni a může být nutná úprava dávkování těchto látek.

In vitro je dabrafenib inhibitorem CYP3A4. Proto může být během prvních několika dnů léčby pozorována přechodná inhibice CYP3A4.

Účinky dabrafenibu na transportní systém látek

Dabrafenib je *in vitro* inhibitor lidských polypeptidových transportérů organických aniontů (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 a BCRP. Při souběžném podání jednotlivé dávky rosuvastatinu (substrát OATP1B1, OATP1B3 a BCRP) s opakovanou dávkou dabrafenibu dospělým pacientům se C_{max} rosuvastatinu zvýšila 2,6krát, zatímco AUC se změnila jen minimálně (7% nárůst). Zvýšení C_{max} rosuvastatinu pravděpodobně nemá klinický význam.

Viz také pokyny pro interakce léčivých přípravků s trametinibem uvedené v bodech 4.4 a 4.5 SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a po dobu 2 týdnů po ukončení léčby dabrafenibem a po dobu 16 týdnů po ukončení léčby trametinibem.

Dabrafenib může snižovat účinnost perorální nebo jiné systémové hormonální antikoncepce, a proto je třeba používat účinnou alternativní metodu antikoncepce, jako je bariérová metoda (viz bod 4.5).

Těhotenství

Údaje o používání dabrafenibu u těhotných žen nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu a toxicity s ohledem na embryofetální vývoj, včetně teratogenních účinků (viz bod 5.3). Dabrafenib se nesmí podávat těhotným ženám, pokud prospěch pro matku nepřeváží možné riziko pro plod. Pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby dabrafenibem, musí být informována o možném riziku pro plod. Další informace o trametinibu jsou uvedeny v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok (bod 4.6).

Kojení

Není známo, zda se dabrafenib vylučuje do mateřského mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Rozhodnutí, zda kojení přerušit, nebo zda přerušit léčbu dabrafenibem, je třeba učinit s přihlédnutím k prospěchu kojení pro dítě a prospěchu z léčby pro ženu.

Fertilita

Údaje týkající se člověka pro užívání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem nejsou k dispozici. Dabrafenib může narušit fertilitu u mužů i žen, protože u zvířat byly pozorovány účinky na samčí a samičí reprodukční orgány (viz bod 5.3). Pacienti (muži) užívající dabrafenib v kombinaci s trametinibem musí být informováni o možném riziku poškození spermatogeneze, které může být ireverzibilní. Další informace jsou uvedeny v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dabrafenib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při zvažování, zda je pacient schopný provádět činnosti, které vyžadují úsudek a motorické nebo kognitivní schopnosti, je třeba vzít v úvahu klinický stav pacienta a profil nežádoucích účinků dabrafenibu. Pacienti mají být poučeni o možné únavě, závrati a potížích se zrakem, které mohou tyto činnosti ovlivnit.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích u pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly nejčastější nežádoucí účinky (hlášené s frekvencí ≥ 20 %): pyrexie (70 %), vyrážka (49 %), bolest hlavy (47 %), zvracení (40 %), únava (36 %), suchá kůže (35 %), průjem (34 %), hemoragie (34 %), nauzea (29 %), akneiformní dermatitida (29 %), bolest břicha (28 %), neutropenie (26 %), kašel (24 %) a zvýšení hladin aminotransferáz (22 %). Nejčastěji hlášené závažné nežádoucí účinky (stupeň 3/4) byly: neutropenie (15 %), pyrexie (11 %), zvýšení hladin aminotransferáz (6 %) a zvýšení tělesné hmotnosti (5 %). Dlouhodobé údaje o růstu a zrání skeletu u pediatrických pacientů jsou v současné době omezené (viz bod 5.3).

Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů byl do značné míry v souladu s bezpečnostním profilem dříve stanoveným u dospělých pacientů. Následující další nežádoucí účinky byly dosud hlášeny pouze u dospělých pacientů léčených tobolkami dabrafenibu a tabletami trametinibu: kožní spinocelulární karcinom, seboroická keratóza, periferní neuropatie (včetně senzorické a motorické neuropatie), lymfedém, sucho v ústech, aktinická keratóza, renální selhání (časté), melanom, akrochordon, sarkoidóza, chorioretinopatie, pneumonitida, akutní renální selhání, nefritida, srdeční selhání, dysfunkce levé komory, intersticiální plicní onemocnění, rhabdomyolýza (méně časté), gastrointestinální perforace, hemofagocytující lymfohistiocytóza (vzácné), syndrom nádorového rozpadu, myokarditida, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, kožní reakce související s tetováním (frekvence není známo). U dospělých pacientů byly navíc hlášeny případy biokulární panuveitidy nebo biokulární iridocyklitidy připomínající Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost dabrafenibu v kombinaci s trametinibem byla hodnocena na souhrnném souboru bezpečnosti 171 pediatrických pacientů ve dvou studiích u pacientů s pokročilými solidními nádory s pozitivní mutací BRAF V600. Čtyři (2,3 %) pacienti byli ve věku 1 až < 2 roky, 39 (22,8 %) pacientů bylo ve věku 2 až < 6 let, 54 (31,6 %) pacientů bylo ve věku 6 až < 12 let a 74 (43,3 %) pacientům bylo při zařazení 12 až < 18 let. Průměrná délka léčby byla 2,3 roku.

Nežádoucí účinky (tabulka 4) jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů MedDRA seřazené podle frekvence s použitím následující konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky při podávání dabrafenibu v kombinaci s trametinibem

Infekce a infestace	
Velmi časté	Paronychium, nazofaryngitida*[1]
Časté	Infekce močových cest, flegmóna
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Velmi časté	Kožní papilom
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Neutropenie*[2], anemie, leukopenie*
Časté	Trombocytopenie*
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Dehydratace, snížená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Bolest hlavy, závrať*[3]

Poruchy oka	
Časté	Rozmazané vidění, porucha vidění, uveitida*[4]
Méně časté	Odchlípení sítnice, periorbitální edém
Srdeční poruchy	
Časté	Snížená ejekční frakce, bradykardie*
Méně časté	Atrioventrikulární blokáda[5]
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hemoragie*[6]
Časté	Hypertenze, hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	Kašel*
Časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Abdominalní bolest*, zácpa, průjem, nauzea, zvracení
Časté	Pankreatitida, stomatitida
Méně časté	Kolitida*
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Akneiformní dermatitida*[7], suchá kůže*[8], pruritus, vyrážka*[9], erytém
Časté	Generalizovaná exfoliativní dermatitida*[10], alopecie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, folikulitida, kožní léze, panikulitida, hyperkeratóza, fotosenzitivita*[11]
Méně časté	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza[12], kožní fisury, noční pocení, hyperhidróza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	Artralgie, bolest v končetině
Časté	Myalgie*, svalové spasmy*[13]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie*, únava*[14], zvýšení tělesné hmotnosti
Časté	Zánět sliznice, edém obličeje*, zimnice, periferní edém, onemocnění podobné chřipce
Vyšetření	
Velmi časté	Zvýšení hladin aminotransferáz*[15]
Časté	Hyponatremie, hypofosfatemie, hyperglykemie, zvýšená hladina alkalické fosfatázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšena hladina kreatinfosfokinázy v krvi

*Označuje seskupený termín dvou nebo více MedDRA preferovaných termínů, které byly považovány za klinicky podobné.

[1] nazofaryngitida zahrnuje faryngitidu

[2] neutropenie zahrnuje snížený počet neutrofilů a febrilní neutropenii

[3] závrať zahrnuje vertigo

[4] uveitida zahrnuje iridocyklitidu

[5] atrioventrikulární blokáda zahrnuje atrioventrikulární blokádu prvního stupně

[6] hemoragie zahrnuje epistaxi, hematurii, kontuzi, hematom, zvýšení mezinárodního normalizovaného poměru, krvácení z konečníku, krvácení v místě katétru, cerebrální krvácení, ekchymózu, extradurální hematom, gastrointestinální krvácení, hematochezii, petechie, postprocedurální krvácení, rektální krvácení, snížený počet erytrocytů, krvácení v horní části gastrointestinálního traktu, děložní krvácení, silné menstruační krvácení a purpuru

[7] akneiformní dermatitida zahrnuje akné a pustulózní akné

[8] suchá kůže zahrnuje xerózu a xerodermii

[9] vyrážka zahrnuje makulopapulózní vyrážku, pustulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, papulózní vyrážku, makulózní vyrážku

[10] generalizovaná exfoliativní dermatitida zahrnuje exfoliaci kůže a exfoliativní dermatitidu

[11] fotosenzitivita zahrnuje fotosenzitivní reakci a spálení od slunce

[12] akutní febrilní neutrofilní dermatóza je nežádoucí účinek tohoto léčivého přípravku pozorovaný také při monoterapii dabrafenibem (Tafinlar)

[13] svalové spasmy zahrnují muskuloskeletální ztuhlost

[14] únava zahrnuje malátnost a astenii

[15] zvýšení hladin aminotransferáz zahrnuje zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (AST), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a hyperaminotransferázemii

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšení tělesné hmotnosti
Nárůst tělesné hmotnosti byl hlášen pouze u pediatrické populace. Bylo to hlášeno jako nežádoucí účinek u 16 % pediatrických pacientů včetně případů stupně 3 u 5 % pacientů, s frekvencí ukončení léčby u 0,6 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hlášeného zvýšení tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem byl 3,5 měsíce. Zvýšení tělesné hmotnosti o ≥ 2 BMI (body mass index) v rámci percentilu dané věkové kategorie bylo pozorováno u 36 % pacientů.

Hemoragie
Hemoragické příhody byly pozorovány u 34 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u 1,2 % pacientů. Nejčastější hemoragická příhoda (epistaxe) byla hlášena u 18 % pediatrických pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hemoragických příhod u pediatrických pacientů byl 2,6 měsíce. U dospělých pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně těžkých hemoragických příhod a fatálních hemoragií.

Riziko hemoragie může být zvýšené při současném podávání antiagregační nebo antikoagulační léčby. Pokud dojde ke krvácení, pacienti mají být léčeni podle klinické indikace (viz bod 4.4).

Snížení ejekční frakce levé komory (LVEF) / dysfunkce levé komory
Snížení LVEF bylo hlášeno u 5,3 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u < 1 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu snížení LVEF byl přibližně jeden měsíc.

Pacienti s LVEF nižším, než je institucionální dolní limit normálních hodnot, nebyli do klinických studií s dabrafenibem zařazeni. U pacientů se stavy, které mohou ovlivnit funkci levé komory, má být dabrafenib v kombinaci s trametinibem používán s opatrností (viz body 4.2 a 4.4). Pro více informací viz SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok (bod 4.4).

Pyrexie
Horečka byla hlášena v klinických studiích s dabrafenibem v kombinaci s trametinibem (viz bod 4.4). Pyrexie byla hlášena u 70 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u 11 % pacientů. U přibližně poloviny dospělých pacienů, u kterých se rozvinula horečka, došlo k jejímu prvnímu výskytu v prvním měsíci užívání léků a přibližně třetina pacientů měla horečku třikrát či vícekrát. V integrované populaci pro analýzu bezpečnosti dospělých pacientů užívajících dabrafenib v monoterapii byly u 1 % pacientů zaznamenány závažné neinfekční febrilie (definované jako horečka doprovázená těžkou ztuhlostí, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním prerenálního původu u pacientů s původně normálními renálními funkcemi). Nástup těchto závažných neinfekčních febrilií byl typicky zaznamenán v průběhu prvního měsíce léčby. Pacienti s těžkými neinfekčními febriliemi dobře reagovali na přerušení léčby a/nebo snížení dávky a podpůrnou léčbu (viz body 4.2 a 4.4).

Účinky na játra
V klinických studiích u dospělých a pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly hlášeny jaterní nežádoucí účinky. U pediatrické populace pro analýzu bezpečnosti bylo velmi časté zvýšení hladin ALT a AST, které bylo hlášeno u 13 %, resp. 16 % pacientů (viz bod 4.4). Další informace naleznete v SmPC trametinibu ve formě prášku pro perorální roztok.

Změny krevního tlaku
Hypertenze byla hlášena u 2,3 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně 3 se vyskytly u 1,2 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hypertenze u pediatrických pacientů byl 5,4 měsíce.

Hypotenze byla hlášena u 4,1 % pediatrických pacientů, přičemž příhody stupně ≥ 3 se vyskytly u 2,3 % pacientů. Medián doby do nástupu prvního výskytu hypotenze u pediatrických pacientů byl 2,2 měsíce.

Krevní tlak má být měřen před zahájením léčby a monitorován v jejím průběhu, hypertenze má být léčena odpovídající standardní terapií (viz bod 4.4).

Artralgie
Artralgie byla hlášena velmi často u integrované populace pro analýzu bezpečnosti dospělých a pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem. V pediatrické populaci pro analýzu bezpečnosti byla artralgie hlášena u 13 % pacientů, s < 1 % pacientů se závažností stupně 3. Artralgie byla hlášena u 25 % dospělých pacientů, ačkoli tyto příhody byly převážně 1. a 2. stupně závažnosti, 3. stupeň se vyskytoval méně často (< 1 %).

Hypofosfatemie
Hypofosfatemie byla často hlášena u integrované populace pro analýzu bezpečnosti dospělých a pediatrických pacientů léčených dabrafenibem v kombinaci s trametinibem, a to u 4 %, resp. 5,8 % pacientů. Je třeba poznamenat, že příhody stupně 3 se vyskytly u 1 % dospělých pacientů. U pediatrických pacientů se hypofosfatemie vyskytla pouze se závažností stupně 1 a 2.

Pankreatitida
Pankreatitida byla hlášena u 1,2 % pediatrických pacientů s < 1 % pacientů se závažností stupně 3. V klinických studiích u dospělých pacientů se první den podávání dabrafenibu pacientovi s metastazujícím melanomem vyskytla jedna příhoda pankreatitidy, která se opakovala po opětovném podání již snížené dávky. Nevysvětlitelná bolest břicha musí být neprodleně vyšetřena, včetně stanovení hladiny sérové amylázy a lipázy. Při opětovném zahajování léčby po prodělané epizodě pankreatitidy mají být pacienti pečlivě monitorováni (viz bod 4.4).

Kožní malignity
V celkové populaci pro analýzu bezpečnosti dospělých pacientů užívajících kombinaci dabrafenibu s trametinibem se kožní spinocelulární karcinom objevil u 2 % pacientů s mediánem doby do vzniku obtíží 18 až 31 týdnů. Medián doby do stanovení diagnózy prvního výskytu kožního spinocelulárního karcinomu byl 223 dní (rozmezí 56 až 510 dnů). Všichni dospělí pacienti, u kterých došlo k vývoji kožního spinocelulárního karcinomu nebo nového primárního melanomu, pokračovali v léčbě bez úpravy dávky (viz bod 4.4).

Malignity mimo kožní lokalizaci
Aktivace signalizace MAP-kinázy u buněk s divokým typem genu BRAF, které jsou vystavené účinku inhibitorů BRAF, může vést ke zvýšení rizika vzniku malignit mimo kožní lokalizaci, včetně malignit obsahujících mutaci RAS (viz bod 4.4). V celkové populaci pro analýzu bezpečnosti byly u < 1 % pacientů užívajících dabrafenib v kombinaci s trametinibem hlášeny případy malignit mimo kožní lokalizaci. Při léčbě dabrafenibem v kombinaci s trametinibem byly pozorovány případy malignit odvozených od RAS. Pacienti mají být monitorováni klinicky odpovídajícím způsobem.

Renální selhání
Renální selhání způsobené s pyrexií související prerenální azotemií nebo granulomatózní nefritidou bylo u dospělých pacientů méně časté; dabrafenib však nebyl hodnocen u pacientů s renální insuficiencí (definovanou jako kreatinin > 1,5x ULN). V těchto případech je třeba při léčbě postupovat s opatrností (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

U pediatrických pacientů, kteří dostávali dabrafenib v kombinaci s trametinibem, nebyly v klinických studiích hlášeny žádné akutní symptomy předávkování. Při předávkování není k dispozici žádná specifická léčba. V případě předávkování je třeba zahájit podpůrnou léčbu a odpovídající monitoraci pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, inhibitory B-Raf serin-threoninové kinázy (BRAF), ATC kód: L01EC02

Mechanismus účinku

Dabrafenib je inhibitor RAF kináz. Onkogenní mutace genu BRAF vedou ke konstitutivní aktivaci dráhy RAS/RAF/MEK/ERK. Nejčastější mutací genu BRAF je V600E, která byla identifikována u 19 % pediatrických LGG a přibližně 5 % pediatrických HGG.

Kombinace s trametinibem
Trametinib je reverzibilní, vysoce selektivní, alosterický inhibitor aktivace mitogenem aktivované, mimobuněčným signálem regulované kinázy 1 (MEK1) a MEK2 a kinázové aktivity. Proteiny MEK jsou součástí kaskády kináz regulovaných mimobuněčným signálem (ERK). U lidských nádorů je tato cesta často aktivována mutovanými formami BRAF, které aktivují MEK. Trametinib inhibuje aktivaci MEK proteinem BRAF a inhibuje aktivitu MEK kinázy.

Trametinib a dabrafenib tedy inhibují dvě různé kinázy této dráhy, MEK a RAF, a kombinace těchto inhibitorů tudíž poskytuje současnou inhibici dráhy. Kombinace dabrafenibu s trametinibem prokázala *in vitro* protinádorovou aktivitu v nádorových buněčných liniích pozitivních na mutaci V600 v genu BRAF a *in vivo* oddaluje vznik rezistence u xenograftů pozitivních na mutaci V600 v genu BRAF.

Farmakodynamické účinky

Předklinické údaje získané v biochemických testech prokázaly, že dabrafenib inhibuje BRAF kinázy s aktivačními mutacemi kodonu 600 (tabulka 5).

Tabulka 5 Kinázová inhibiční aktivita dabrafenibu vůči RAF kinázám

Kináza	Inhibiční koncentrace 50 (nmol/l)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Klinická účinnost a bezpečnost

Pediatrická populace
Klinická účinnost a bezpečnost kombinované léčby dabrafenibem a trametinibem u pediatrických pacientů ve věku od 1 do < 18 let s gliomem s pozitivní mutací BRAF V600 byly hodnoceny v multicentrické, otevřené klinické studii fáze II (EudraCT 2015-004015-20). Pacienti s gliomem nízkého stupně (WHO 2016 stupeň 1 a 2), kteří vyžadovali první systémovou léčbu, byli randomizováni v poměru 2:1 na dabrafenib plus trametinib nebo karboplatinu plus vinkristin, a pacienti s relabujícím nebo refrakterním gliomem vysokého stupně (WHO 2016 stupeň 3 a 4) byli zařazeni do jednoramenné kohorty dabrafenib plus trametinib.

Stav mutace BRAF byl identifikován prospektivně pomocí lokálního testu nebo centrálního laboratorního testu polymerázové řetězové reakce v reálném čase (real-time PCR), pokud místní test nebyl k dispozici. Kromě toho bylo provedeno retrospektivní testování dostupných vzorků nádorů centrální laboratoří k potvrzení mutace BRAF V600E.

Dávkování dabrafenibu a trametinibu bylo v klinické studii závislé na věku a tělesné hmotnosti, přičemž dabrafenib byl podáván perorálně v dávce 2,625 mg/kg dvakrát denně u pacientů ve věku < 12 let a v dávce 2,25 mg/kg dvakrát denně u pacientů vě věku 12 let a starší; trametinib byl podáván perorálně v dávce 0,032 mg/kg jednou denně u pacientů ve věku < 6 let a v dávce 0,025 mg/kg jednou denně u pacientů vě věku 6 let a starší. Dávky dabrafenibu byly omezeny na 150 mg dvakrát denně a dávky trametinibu na 2 mg jednou denně. Karboplatina a vinkristin byly dávkovány na základě věku a plochy povrchu těla v dávkách 175 mg/m^2 a 1,5 mg/m^2, podávaných v týdenních infuzích. Karboplatina a vinkristin byly podávány v jednom 10týdenním indukčním cyklu, po kterém následovalo osm 6týdenních cyklů udržovací terapie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou kohortách byla celková míra odpovědi (ORR, součet potvrzených úplných/CR a částečných/PR odpovědí) dle nezávislého hodnocení založeného na kritériích RANO (2017) pro kohortu LGG a kritériích RANO (2010) pro kohortu HGG. Primární analýza byla provedena, jakmile všichni pacienti v obou kohortách dokončili nejméně 32 týdnů léčby. Závěrečná analýza byla provedena 2 roky po ukončení zařazení pacientů do obou kohort.

Pediatrický gliom nízkého stupně s pozitivní mutací BRAF (WHO stupeň 1 a 2)
V kohortě s gliomem nízkého stupně bylo 110 pacientů randomizováno do skupin dabrafenib plus trametinib (n=73) nebo karboplatina plus vinkristin (n=37). Medián věku byl 9,5 roku, přičemž 34 pacientů (30,9 %) bylo ve věku 12 měsíců až < 6 let, 36 pacientů (32,7 %) bylo ve věku 6 až < 12 let a 40 pacientů (36,4 %) bylo ve věku 12 až < 18 let; 60 % byly dívky. Většina pacientů (80 %) měla při počáteční diagnóze gliom 1. stupně. Nejčastějšími patologiemi byly pilocytární astrocytom (30,9 %), gangliogliom (27,3 %) a jinak nespecifikované LGG (18,2 %). Metastatická ložiska byla přítomna u 9 pacientů (8,2 %). Předchozí operace byla hlášena u 91 pacientů (82,7 %), z těchto pacientů byla u 28 z nich (25,5 %) jako poslední operace provedena resekce. Systémové použití kortikosteroidů bylo hlášeno u 44 pacientů (41,5 %).

V době primární analýzy ukázala ORR v rameni dabrafenib plus trametinib statisticky významné zlepšení oproti rameni karboplatina plus vinkristin. Následné hierarchické testování také prokázalo statisticky významné zlepšení v přežití bez progrese (PFS) oproti chemoterapii (tabulka 6).

V době primární analýzy provedené poté, co všichni pacienti dokončili alespoň 32 týdnů léčby nebo ji dříve ukončili, byly údaje o celkovém přežití (OS) stále nezralé (jedno úmrtí bylo hlášeno v rameni karboplatina plus vinkristin (K+V)).

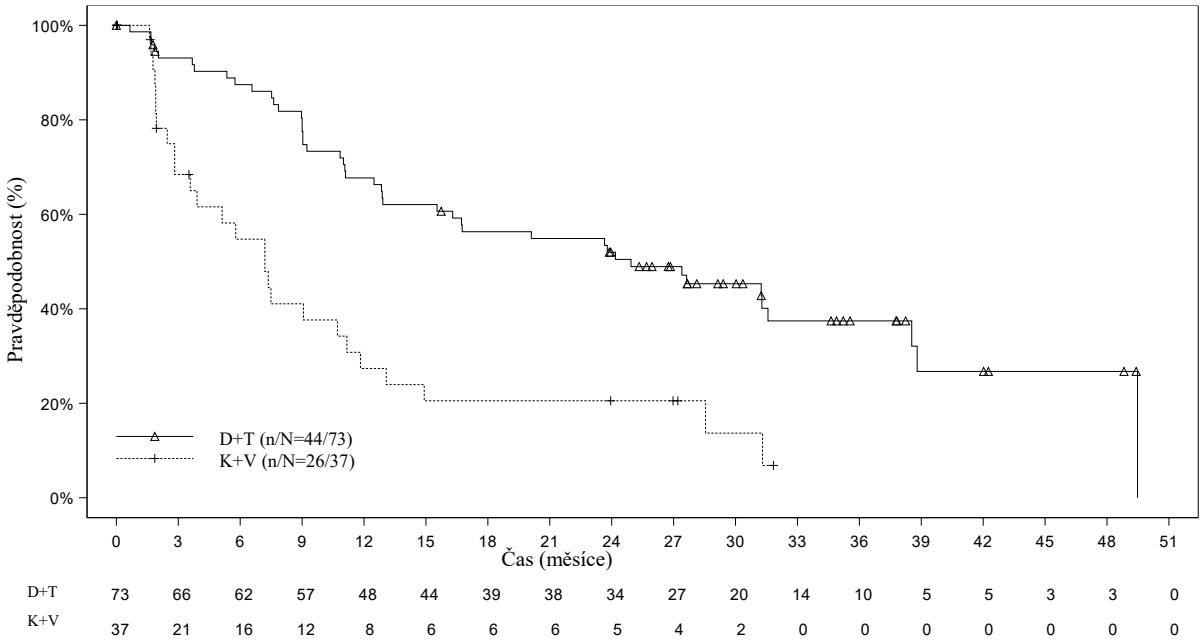
Tabulka 6 Odpověď a přežití bez progrese na základě nezávislého přehledu v pivotní studii G2201 (kohorta LGG, primární analýza)

	Dabrafenib + Trametinib (D+T) n=73	**Karboplatina + Vinkristin (K+V) n=37**
Nejlepší celková odpověď		
Úplná odpověď (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Částečná odpověď (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Stabilní onemocnění (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Progresivní onemocnění (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Není známo, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2)[1]
Celková míra odpovědi		
ORR (CR+PR), (95% CI)	46,6 % (34,8 – 58,6 %)	10,8 % (3,0 – 25,4 %)
Poměr šancí[2], p-hodnota	7,19 (2,3 – 22,4), p<0,001	
Rozdíl v riziku	35,8 % (20,6 – 51,0)	
Přežití bez progrese (PFS)		
Medián (měsíce), (95% CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Poměr rizik (95% CI), p-hodnota	0,31 (0,17 – 0,55), p<0,001	

NE=nelze odhadnout
[1] 4 pacienti randomizováni do K+V skončili před zahájením léčby.
[2] Poměr šancí (D+T vs K+V) a 95% CI jsou z logistické regrese s léčbou jediným kovariátem, tj. je to pravděpodobnost pozorování odpovědi v rameni D+T ve srovnání s pravděpodobností pozorování odpovědi v rameni K+V. Poměr šancí > 1 zvýhodňuje D+T.

V době závěrečné analýzy (medián doby následného sledování: 39,0 měsíců) byla ORR na základě nezávislého přehledu 54,8 % v rameni D+T a 16,2 % v rameni K+V s poměrem šancí 6,26. Analýza také potvrdila zlepšení PFS v průběhu chemoterapie na základě nezávislého přehledu s odhadovaným snížením rizika progrese/úmrtí o 64 % (poměr rizik 0,36). Medián PFS byl 24,9 měsíce v rameni D+T a 7,2 měsíce v rameni K+V. V době závěrečné analýzy nebyla ani v jednom rameni hlášena žádná další úmrtí.

Obrázek 1 Kaplanovy-Meierovy křivky pro přežití bez progrese na základě nezávislého přehledu v pivotní studii G2201 (kohorta LGG, závěrečná analýza)



Pediatrický gliom vysokého stupně s pozitivní mutací BRAF (WHO stupeň 3 a 4)
Do jednoramenné kohorty s gliomem vysokého stupně bylo zařazeno 41 pacientů s relabujícím nebo refrakterním HGG, kteří byli léčeni kombinací dabrafenib plus trametinib. Medián věku byl 13,0 let, přičemž 5 pacientů (12,2 %) bylo ve věku 12 měsíců až < 6 let, 10 pacientů (24,4 %) bylo ve věku 6 až < 12 let a 26 pacientů (63,4 %) bylo ve věku 12 až < 18 let; 56 % byly dívky. Histologický stupeň při počáteční diagnóze byl 4. stupeň u 20 pacientů (48,8 %), 3. stupeň u 13 pacientů (31,7 %), 2. stupeň u 4 pacientů (9,8 %), 1. stupeň u 3 pacientů (7,3 %) a chyběl u 1 pacienta (2,4 %). Nejčastějšími patologiemi byly multiformní glioblastom (31,7 %), anaplastický pleomorfní xantoastrocytom (14,6 %), jinak nespecifikované HGG (9,8 %) a pleomorfní xantoastrocytom (9,8 %). Předchozí operace byla hlášena u 40 pacientů (97,6 %), z těchto pacientů byla u 24 z nich (58,5 %) jako poslední operace provedena resekce. Předchozí protinádorová chemoterapie byla hlášena u 33 pacientů (80,5 %). Předchozí radioterapie byla hlášena u 37 pacientů (90,2 %). Systémové použití kortikosteroidů v rámci léčby během studie bylo hlášeno u 24 pacientů (58,5 %).

V době závěrečné analýzy (medián doby následného sledování: 45,2 měsíce) byla ORR na základě nezávislého přehledu 56,1 % (23/41), (95% CI: 39,7; 71,5): CR u 14 pacientů (34,1 %) a PR u 9 pacientů (22,0 %). Medián trvání odpovědi (DoR) byl 27,4 měsíce (95% CI: 9,2; NE).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti dabrafenibu byly většinou stanoveny u dospělých pacientů za použití pevné lékové formy (tobolky). Farmakokinetika dabrafenibu po jednorázovém nebo opakovaném podání dávky upravené podle tělesné hmotnosti byla také hodnocena u 243 pediatrických pacientů. Populační farmakokinetická analýza zahrnovala 61 pacientů ve věku 1 až < 6 let, 77 pacientů ve věku 6 až < 12 let a 105 pacientů ve věku 12 až < 18 let. Clearance byla srovnatelná s clearance u dospělých pacientů. Tělesná hmotnost byla identifikována jako významný kovariát clearance dabrafenibu. Věk nebyl dalším významným kovariátem. Farmakokinetické expozice dabrafenibu v doporučené dávce upravené podle tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů byly v rozmezí hodnot pozorovaných u dospělých.

Absorpce

Suspenze dispergovatelných tablet dabrafenibu se rychle absorbovala s mediánem doby dosažení maximální plazmatické koncentrace 1,5 hodiny po podání dávky. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání tobolek dabrafenibu byla 94,5 %. Očekává se, že suspenze bude mít o 20 % nižší biologickou dostupnost. Na základě údajů od dospělých pacientů užívajících přípravek ve formě tobolek bylo pozorováno snížení expozice při opakovaném podávání, pravděpodobně v důsledku indukce vlastního metabolismu. Poměr průměrné akumulace AUC den 18/den 1 byl 0,73.

Expozice dabrafenibu (C_{max} a AUC) se zvyšovala úměrně podané dávce v rozmezí od 12 mg do 300 mg po podání jednotlivé dávky, ale při opakovaném dávkování dvakrát denně bylo zvyšování nižší než proporcionální.

V pivotní pediatrické studii byl geometrický průměr (%CV) C_{max} a AUC_{tau} v ustáleném stavu 1 330 ng/ml (93,5 %) a 4 910 ng*hr/ml (54,0 %) v kohortě LGG a 1 520 ng/ml (65,9 %) a 4 300 ng*hr/ml (44,7 %) v kohortě HGG.

Vliv potravy
Podání jedné dávky 150 mg suspenze dispergovatelných tablet s nízkotučnou, nízkokalorickou potravou snižovalo biologickou dostupnost (C_{max} a AUC se snížilo o 35 %, resp. 29 %) a zpomalovalo absorpci dabrafenibu ve srovnání se stavem nalačno ve studii dospělých zdravých dobrovolníků.

Distribuce

Dabrafenib se z 99,7 % váže na lidské plazmatické proteiny. Distribuční objem v ustáleném stavu po intravenózním podání mikrodávky byl u dospělých 46 l.

Biotransformace

Metabolismus dabrafenibu je primárně zprostředkován CYP2C8 a CYP3A4 za tvorby hydroxydabrafenibu, který je dále oxidován prostřednictvím CYP3A4 za tvorby karboxydabrafenibu. Karboxydabrafenib může být dekarboxylován neenzymatickým procesem na desmethyldabrafenib. Karboxydabrafenib je vylučován žlučí a močí. Desmethyldabrafenib může být rovněž vytvořen ve střevě a může se reabsorbovat. Desmethyldabrafenib je metabolizován CYP3A4 na oxidativní metabolity. Terminální poločas hydroxydabrafenibu odpovídá původní látce s poločasem 10 hodin, zatímco karboxy- a desmethylmetabolity mají delší poločas (21 až 22 hodin). U pediatrických pacientů byly průměrné poměry AUC metabolitů k AUC původní látky (%CV) po opakovaném podání tobolek nebo suspenze dispergovatelných tablet 0,64 (28 %), 15,6 (49 %) a 0,69 (62 %) pro hydroxy-, karboxy- a desmethyldabrafenib, v uvedeném pořadí. Na základě expozice, relativní síly a farmakokinetických vlastností je pravděpodobné, že se jak hydroxydabrafenib tak desmethyldabrafenib budou podílet na klinickém účinku dabrafenibu, zatímco aktivita karboxydabrafenibu je pravděpodobně nevýznamná.

Eliminace

Terminální poločas dabrafenibu po intravenózním podání jednotlivé mikrodávky byl u dospělých pacientů 2,6 hodiny. Terminální poločas dabrafenibu po podání jednotlivé perorální dávky ve formě dispergovatelné tablety byl 11,5 hodiny (CV67,7 %) ve studii u dospělých zdravých dobrovolníků. Zdánlivá clearance dabrafenibu u pediatrických pacientů (medián tělesné hmotnosti: 38,7 kg) byla 11,8 l/h (CV49 %).

Po perorálním podání je hlavní cestou eliminace dabrafenibu metabolizace zprostředkovaná CYP3A4 a CYP2C8. Látky odvozené od dabrafenibu byly vylučovány primárně stolicí, 71 % perorálně podané dávky se vyloučilo stolicí; 23 % dávky se vyloučilo močí pouze ve formě metabolitů.

Interakce léčivého přípravku

Účinky jiných léčivých přípravků na dabrafenib
Dabrafenib je substrátem lidského P-glykoproteinu (P-gp) a lidského BCRP *in vitro*. Tyto transportéry mají ovšem minimální vliv na perorální biologickou dostupnost a eliminaci dabrafenibu a riziko klinicky významných lékových interakcí s inhibitory P-gp nebo BCRP je nízké. Nebylo prokázáno, že by dabrafenib či jeho 3 hlavní metabolity inhibovaly P-gp *in vitro*.

Účinky dabrafenibu na jiné léčivé přípravky
Ačkoli dabrafenib a jeho metabolity hydroxydabrafenib, karboxydabrafenib a desmethyldabrafenib jsou inibitory lidského transportéru pro organické anionty 1 (OAT 1) a OAT3 *in vitro*, a dabrafenib a jeho desmethyl metabolit jsou prokázanými inhibitory transportéru 2 pro organické kationty (OCT2) *in vitro*, je riziko lékových interakcí u těchto transportérů na základě klinické expozice dabrafenibu a jeho metabolitů minimální.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater
Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů naznačuje, že mírné zvýšení hladin bilirubinu a/nebo AST (na základě NCI [National Cancer Institute] klasifikace) signifikantně neovlivňuje perorální clearance dabrafenibu. Kromě toho lehká porucha funkce jater definovaná na základě hladin bilirubinu a AST neměla významný vliv na plazmatické koncentrace metabolitu dabrafenibu. U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje. Protože jaterní metabolismus a biliární sekrece jsou primárními cestami eliminace dabrafenibu a jeho metabolitů, má podávání dabrafenibu pacientům se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater probíhat s opatrností (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin
Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů naznačuje, že lehká porucha funkce ledvin neovlivňuje perorální clearance dabrafenibu. Ačkoli údaje u středně těžké poruchy funkce ledvin jsou omezené, tato data nenaznačují klinicky významný vliv. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz bod 4.2).

Rasa
Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů neprokázala významné rozdíly ve farmakokinetice dabrafenibu u asijské a bělošské populace. Ke stanovení vlivu ostatních ras na farmakokinetiku dabrafenibu není k dispozici dostatek údajů.

Pohlaví
Na základě populačních farmakokinetických analýz u dospělých a pediatrických pacientů byla odhadovaná clearance dabrafenibu mírně nižší u žen, ale rozdíl nebyl považován za klinicky významný.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie kancerogenity nebyly s dabrafenibem provedeny. Dabrafenib nebyl mutagenní ani klastrogenní v testech na bakteriích ani kulturách savčích buněk *in vitro* a ani v testu tvorby mikrojader u hlodavců *in vivo*.

V kombinovaných studiích fertility samic a časného embryonálního a embryofetálního vývoje u potkanů byl snížen počet žlutých tělísek v ovariích u březích samic při dávkách 300 mg/kg/den (přibližně trojnásobek klinické expozice u člověka na základě AUC), ale nebyl pozorován vliv na estrální cyklus, páření a parametry fertility. Vývojová toxicita, včetně embryoletality, defektů ventrikulárního septa a variability tvaru thymu, byla pozorována při dávkách 300 mg/kg/den a opožděný vývoj skeletu a snížení tělesné hmotnosti plodu při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (což odpovídá ≥ 0,5násobku klinické expozice u člověka na základě AUC).

Studie hodnotící fertilitu samců nebyla s dabrafenibem provedena. Ve studiích toxicity po opakované dávce byla u potkanů a psů pozorována testikulární degenerace/deplece (≥ 0,2násobek klinické expozice u člověka na základě AUC). Testikulární změny u potkanů a psů přetrvávaly i po 4 týdnech rekonvalescence (viz bod 4.6)

U psů byly (při dávkách ≥ 2násobek klinické expozice u člověka na základě AUC) pozorovány kardiovaskulární účinky, včetně degenerace/nekrózy koronárních arterií a/nebo krvácení, hypertrofie srdeční atrioventrikulární chlopně/krvácení do srdeční atrioventrikulární chlopně a fibrovaskulární proliferace síní. U myší byl pozorován fokální arteriální/perivaskulární zánět v různých tkáních a u potkanů byla pozorována zvýšená incidence hepatální arteriální degenerace a spontánní kardiomyocytární degenerace se zánětem (spontánní kardiomyopatie) (při dávkách ≥ 0,5násobku klinické expozice u člověka v případě potkanů a ≥ 0,6násobku klinické expozice u člověka v případě myší). U myší byly pozorovány účinky na játra, včetně hepatocelulární nekrózy a zánětu (při dávkách ≥ 0,6násobku klinické expozice u člověka). U několika psů byl při dávkách ≥ 20 mg/kg/den (odpovídá ≥ 9násobku klinické expozice u člověka na základě AUC) pozorován bronchoalveolární zánět plic, který byl spojen s mělkým a/nebo ztíženým dýcháním.

U psů a potkanů, kterým byl podáván dabrafenib, byly pozorovány reverzibilní hematologické účinky. Ve studiích hodnotících až 13 týdnů léčby bylo pozorováno snížení počtu retikulocytů a/nebo erytrocytů (při dávkách ≥ 10, resp. 1,4násobek klinické expozice u člověka).

Ve studii juvenilní toxicity u potkanů byly pozorovány účinky na růst (zkrácení délky dlouhých kostí), renální toxicita (tubulární depozita, zvýšení incidence kortikálních cyst a tubulární bazofilie a reverzibilní zvýšení koncentrace močoviny a/nebo kreatininu) a testikulární toxicita (degenerace a dilatace tubulů) (při dávkách ≥ 0,2násobku klinické expozice u pacientů na základě AUC).

Dabrafenib byl fototoxický v testu 3T3 NRU (neutral red uptake) na myších fibroblastech *in vitro* a *in vivo* v dávce ≥ 100 mg/kg (> 44násobek klinické expozice u člověka na základě C_{max}) ve studii perorální fototoxicity u bezsrstých myší.

Kombinace s trametinibem

Ve studii u psů, kterým byl podáván dabrafenib v kombinaci s trametinibem po dobu 4 týdnů, byly pozorovány známky gastrointestinální toxicity a snížení množství lymfatických buněk v thymu při užití nižších dávek než u psů, kterým byl podáván trametinib samostatně. Jinak byla pozorována obdobná toxicita jako u srovnatelných studií s monoterapií.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Krospovidon (E 1202)
Hypromelóza (E 464)
Draselná sůl acesulfamu (E 950)
Magnesium-stearát (E 470b)
Umělé bobulové aroma (maltodextrin, propylenglykol [E 1520], umělá aromata, triethyl-citrát [E 1505], benzylalkohol [E 1519])
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Dispergovatelné tablety

2 roky.

Suspenze dispergovatelných tablet

Spotřebujte do 30 minut od přípravy.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Neprůhledná bílá lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým šroubovacím dětským bezpečnostním uzávěrem a vysoušedlem na bázi silikagelu.

Lahvička obsahuje 210 dispergovatelných tablet a dvě 2g pouzdra s vysoušedlem. Pacienti musí být poučeni, aby ponechali pouzdra s vysoušedlem v lahvičce a nepolykali je.

Balení obsahují:
- 1 lahvičku (210 dispergovatelných tablet) a 2 dávkovací odměrky.
- 2 lahvičky (420 dispergovatelných tablet) a 2 dávkovací odměrky.

Každá dávkovací odměrka má objem 30 ml se stupnicí po 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava suspenze dispergovatelných tablet

- Předepsaná dávka dispergovatelných tablet přípravku Finlee má být umístěna do dávkovací odměrky obsahující přibližně 5 ml nebo 10 ml neperlivé pitné vody.
- Množství neperlivé pitné vody závisí na předepsaném počtu dispergovatelných tablet. Pro dávku 1 až 4 dispergovatelných tablet použijte přibližně 5 ml vody; pro dávku 5 až 15 dispergovatelných tablet použijte přibližně 10 ml vody.
- Úplné rozptýlení tablet může trvat 3 minuty (nebo déle).
- Obsah je třeba lehce promíchat rukojetí čajové lžičky z nerezové oceli a poté okamžitě podat pacientovi.
- Suspenzi podejte nejpozději 30 minut po přípravě (po úplném rozptýlení tablet). Pokud uplynulo více než 30 minut, suspenzi nepoužijte.
- Po podání připravené suspenze zůstanou uvnitř dávkovací odměrky zbytky tablet. Tyto zbytky mohou být obtížně viditelné. Do prázdné dávkovací odměrky přidejte přibližně 5 ml neperlivé pitné vody a zamíchejte rukojetí čajové lžičky z nerezové oceli, aby se všechny zbývající částice znovu suspendovaly. Celý obsah dávkovací odměrky podejte pacientovi.

Podání pomocí výživové sondy nebo perorální stříkačky

- Jakmile je suspenze připravena, natáhněte veškerou suspenzi z dávkovací odměrky do stříkačky kompatibilní s výživovou sondou nebo vhodné pro perorální podání.
- Při podávání pomocí výživové sondy propláchněte tuto výživovou sondu před podáním neperlivou pitnou vodou, poté dávkujte suspenzi do výživové sondy podle pokynů výrobce a následně po podání propláchněte výživovou sondu neperlivou pitnou vodou.
- Při podávání perorální stříkačkou umístěte konec perorální stříkačky do úst tak, aby se špička dotýkala vnitřní strany jedné nebo druhé tváře. Pomalu stlačte píst až na doraz, aby byla podána celá dávka.

Kompletní souhrn pokynů k použití opatřený obrázky je uveden na konci příbalové informace v bodě „Návod k použití“.

Likvidace

Dávkovací odměrku lze používat až 4 měsíce po prvním použití. Po 4 měsících lze dávkovací odměrku vyhodit do domácího odpadu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1767/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15. listopadu 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Finlee 10 mg dispergovatelné tablety
dabrafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 10 mg dabrafenibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje benzylalkohol. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelná tableta

1 lahvička s 210 dispergovatelnými tabletami + 2 odměrky
420 (2 lahvičky po 210) dispergovatelných tablet + 2 odměrky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Před spolknutím tablety rozpusťte ve vodě.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Obsahuje vysoušedlo, neodstraňujte jej, ani jej nejezte.

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte do 30 minut od přípravy.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1767/001	1 lahvička s 210 dispergovatelnými tabletami + 2 odměrky
EU/1/23/1767/002	420 (2 lahvičky po 210) dispergovatelných tablet + 2 odměrky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Finlee 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Finlee 10 mg dispergovatelné tablety
dabrafenib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dispergovatelná tableta obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 10 mg dabrafenibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje benzylalkohol. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dispergovatelné tablety

210 dispergovatelných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Před spolknutím tablety rozpusťte ve vodě.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Spotřebujte do 30 minut od přípravy.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1767/001	1 lahvička s 210 dispergovatelnými tabletami + 2 odměrky
EU/1/23/1767/002	420 (2 lahvičky po 210) dispergovatelných tablet + 2 odměrky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Finlee 10 mg dispergovatelné tablety
dabrafenib

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vaše dítě.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Informace v této příbalové informaci jsou určeny pro Vás nebo Vaše dítě – ale v příbalové informaci bude uvedeno pouze „Vaše dítě“.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Finlee a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Finlee
3. Jak se přípravek Finlee podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Finlee uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Finlee a k čemu se používá

Přípravek Finlee je lék, který obsahuje léčivou látku dabrafenib.

Používá se v kombinaci s jiným přípravkem (trametinib ve formě perorálního roztoku) u dětí ve věku 1 rok a starších k léčbě určitého typu mozkového nádoru zvaného gliom.

Přípravek Finlee lze použít u pacientů s:
- gliomem nízkého stupně
- gliomem vysokého stupně, poté co pacient podstoupil alespoň jednu léčbu ozařováním a/nebo chemoterapií.

Přípravek Finlee se používá k léčbě pacientů, jejichž nádor na mozku má specifickou mutaci (změnu) v tzv. genu BRAF. Tato mutace způsobuje, že tělo vytváří vadné bílkoviny, které mohou způsobit vznik nádoru. Před zahájením léčby lékař provede testy na tuto mutaci.

V kombinaci s trametinibem se přípravek Finlee zaměřuje na tyto vadné bílkoviny a zpomaluje nebo zastavuje vývoj nádoru. **Přečtěte si také příbalovou informaci trametinibu ve formě perorálního roztoku.**

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než podáte přípravek Finlee

Nepodávejte přípravek Finlee

- **jestliže je Vaše dítě alergické** na dabrafenib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Finlee se poraďte s lékařem. Lékař potřebuje vědět, jestli Vaše dítě:

- má **problémy s očima**, včetně ucpání sítnicové žíly (okluze retinální žíly) nebo otoku v oku, který může být způsoben onemocněním sítnice, kdy dochází k hromadění tekutiny pod sítnicí (chorioretinopatie).
- má **problémy se srdcem** jako srdeční selhání nebo problémy se srdeční činností.
- má nebo mělo **problémy s ledvinami**.
- má nebo mělo **problémy s játry**.
- má nebo mělo **plicní nebo dýchací problémy**, včetně problémů s dýcháním často doprovázených suchým kašlem, dušností a únavou.
- má nebo mělo jakékoli **problémy týkající se žaludku a střev**, jako je diverkulitida (zanícené výchlipky v tlustém střevě) nebo metastázy do trávicího traktu.

Předtím, než Vaše dítě začne užívat přípravek Finlee, během jeho léčby a po ní, lékař provede kontroly, aby se předešlo komplikacím.

Vyšetření kůže

Přípravek Finlee může způsobit nádorové onemocnění kůže. Obvykle tyto kožní změny zůstávají lokální a mohou být odstraněny chirurgicky a léčba přípravkem Finlee může pokračovat bez přerušení. Před zahájením léčby a pravidelně i v jejím průběhu může lékař Vašemu dítěti kontrolovat kůži.

Kontrolujte kůži svého dítěte jednou měsíčně během léčby a ještě po dobu 6 měsíců poté, co přestalo užívat tento přípravek. **Informujte lékaře** co nejdříve, pokud si všimnete jakékoli změny na kůži svého dítěte, jako je nová bradavice, bolest kůže nebo načervenalý hrbolek, který krvácí nebo se nehojí, nebo změna velikosti či barvy pigmentové skvrny.

Syndrom nádorového rozpadu

Pokud u Vašeho dítěte zaznamenáte následující příznaky, okamžitě **informujte lékaře**, protože se může jednat o život ohrožující stav: pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, svalové křeče, záchvaty, zakalení moči, snížení výdeje moči a únava. Ty mohou být způsobeny skupinou metabolických komplikací, které se mohou vyskytnout během léčby nádorového oněmocnění a které jsou způsobeny produkty rozpadu odumírajících nádorových buněk (syndrom nádorového rozpadu nebo TLS) a mohou vést ke změnám funkce ledvin (viz také bod 4).

Děti do 1 roku

Účinky přípravku Finlee u dětí do 1 roku nejsou známy. Proto se přípravek Finlee nedoporučuje této věkové skupině podávat.

Pacienti starší 18 let

Informace o léčbě pacientů starších 18 let s gliomem jsou omezené, proto má pokračování léčby do dospělosti posoudit lékař.

Další léčivé přípravky a přípravek Finlee

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat. To se týká i léků dostupných bez lékařského předpisu.

Některé léky mohou ovlivnit účinek přípravku Finlee nebo mohou zvýšit pravděpodobnost, že se u Vašeho dítěte objeví nežádoucí účinky. Přípravek Finlee rovněž může ovlivnit způsob, jakým účinkují některé jiné léky. Ty zahrnují:

- léky používané ke kontrole početí (antikoncepce) obsahující hormony, jako jsou tablety, injekce nebo náplasti
- léky používané k ředění krve, jako je warfarin a acenokumarol
- léky používané k léčbě srdečních obtíží, jako je digoxin
- léky používané k léčbě plísňových infekcí, jako je itrakonazol, vorikonazol a posakonazol
- léky používané k léčbě Cushingova syndromu, jako je ketokonazol
- některé léky známé jako blokátory kalciových kanálů, používané k léčbě vysokého krevního tlaku, jako je diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin nebo verapamil
- léky používané k léčbě nádorových onemocnění, jako je kabazitaxel
- některé léky používané ke snížení hladiny tuků (lipidů) v krvi, jako je gemfibrozil
- některé léky používané k léčbě určitých psychiatrických stavů, jako je haloperidol
- některé léky známé jako antibiotika, jako je klarithromycin, doxycyklin a telithromycin
- některé léky používané k léčbě tuberkulózy (TBC), jako je rifampicin
- některé léky používané ke snížení hladiny cholesterolu, jako je atorvastatin a simvastatin
- některé léky známé jako imunosupresiva, jako je cyklosporin, takrolimus a sirolimus
- některé léky známé jako protizánětlivé léky, jako je dexamethason a methylprednisolon
- některé léky používané k léčbě infekce způsobené virem HIV, jako je ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sachinavir a atazanavir
- některé léky používané na podporu spánku, jako je diazepam, midazolam, zolpidem
- některé léky používané k úlevě od bolesti, jako je fentanyl a methadon
- léky používané k léčbě epileptických záchvatů, jako je fenytoin, fenobarbital, primidon, kyselina valproová nebo karbamazepin
- léky známé jako antidepresiva, jako je nefazodon, a rostlinný přípravek obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Pokud Vaše dítě užívá některé z těchto léků (nebo pokud si nejste jistý(á)), **sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře**. Lékař může rozhodnout o úpravě dávky.

Těhotenství, kojení a plodnost

Těhotenství

- Pokud je Vaše dcera těhotná, nebo se domníváte, že může být těhotná, poraďte se před užitím přípravku s lékařem nebo zdravotní sestrou. Přípravek Finlee může potenciálně poškodit nenarozené dítě.
- Pokud v průběhu léčby tímto přípravkem Vaše dcera otěhotní, okamžitě informujte lékaře.

Kojení

Není známo, zda může přípravek Finlee procházet do mateřského mléka. Pokud Vaše dcera kojí nebo kojení plánuje, musíte o tom informovat lékaře. Vy, Vaše dcera a lékař společně rozhodnete, zda bude užívat přípravek Finlee, nebo kojit.

Plodnost

Přípravek Finlee může snížit počet spermií a ten se po ukončení léčby přípravkem Finlee nemusí vrátit na původní normální hodnoty.

Užívání přípravku Finlee s trametinibem ve formě perorálního roztoku: Trametinib může narušit u mužů i u žen plodnost.

Před zahájením léčby přípravkem Finlee se poraďte s lékařem, jak zvýšit pravděpodobnost svého dítěte mít v budoucnosti děti.

Antikoncepce

- Pokud Vaše dcera může otěhotnět, musí používat spolehlivou metodu antikoncepce v průběhu léčby přípravkem Finlee v kombinaci s trametinibem ve formě perorálního roztoku a po dobu nejméně 16 týdnů po poslední dávce přípravku Finlee v kombinaci s trametinibem.
- Hormonální antikoncepce (jakou jsou tablety, injekce nebo náplasti) nemusí při současném užívání přípravku Finlee v kombinaci s trametinibem ve formě perorálního roztoku účinkovat správně. Při užívání této kombinace léků je třeba použít alternativní účinnou metodu antikoncepce, aby se zabránilo riziku těhotenství. Poraďte se s lékařem nebo zdravotní sestrou.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Přípravek Finlee může mít nežádoucí účinky, které mohou ovlivnit schopnost Vašeho dítěte řídit, jezdit na kole/skútru, obsluhovat stroje nebo se účastnit jiných činností, které vyžadují bdělost. Pokud má Vaše dítě problémy se zrakem, nebo pokud se cítí unavené nebo slabé, nebo pokud má pocit nedostatku energie, mělo by se těmto činnostem vyhnout.

Popis těchto účinků naleznete v bodě 4. Přečtěte si všechny pokyny v této příbalové informaci.

Promluvte si s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud si čímkoli nejste jistý(á). Onemocnění, příznaky i léčba Vašeho dítěte mohou ovlivnit jeho schopnost účastnit se daných činností.

Přípravek Finlee obsahuje draslík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v maximální denní dávce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Přípravek Finlee obsahuje benzylalkohol
Tento léčivý přípravek obsahuje < 0,00078 mg benzylalkoholu v jedné dispergovatelné tabletě.

Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Požádejte o radu lékaře nebo lékárníka, pokud je Vaše dcera těhotná nebo kojí, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle Vaší dcery, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

Požádejte o radu lékaře nebo lékárníka, pokud má Vaše dítě onemocnění ledvin nebo jater, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle Vašeho dítěte, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Finlee podává

Vždy podávejte tento přípravek svému dítěti přesně podle pokynů lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékarníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku podat
Lékař rozhodne o správné dávce přípravku Finlee na základě tělesné hmotnosti Vašeho dítěte.

Lékař může rozhodnout, zda má Vaše dítě užívat nižší dávku, pokud se u něj objeví nežádoucí účinky.

Jak se přípravek podává
Přečtěte si, prosím, Návod k použití na konci této příbalové informace, kde najdete podrobnosti o přípravě a podávání roztoku dispergovatelných tablet.

- Přípravek **Finlee** podávejte **dvakrát denně**. Podání přípravku Finlee každý den ve stejnou dobu Vám pomůže zapamatovat si, kdy máte přípravek podat. Každou dávku přípravku Finlee podávejte s odstupem přibližně 12 hodin. Trametinib ve formě perorálního roztoku se užívá pouze jedenkrát denně. Trametinib ve formě perorálního roztoku podávejte **buď** s ranní, **nebo** s večerní dávkou přípravku Finlee.
- Přípravek Finlee podávejte nalačno, alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle, to znamená:
  - po užití přípravku Finlee musí Vaše dítě počkat **alespoň 1 hodinu**, než se může najíst.
  - po jídle musí Vaše dítě počkat **alespoň 2 hodiny**, než může užít přípravek Finlee.
  - v případě potřeby je možné podat mateřské mléko a/nebo kojeneckou výživu.

Jestliže jste podal(a) více přípravku Finlee než jste měl(a)
Pokud jste podal(a) příliš mnoho přípravku Finlee, **poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou**. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Finlee a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) podat přípravek Finlee
Pokud od vynechané dávky uplynulo méně než 6 hodin, dávku podejte, jakmile si vzpomenete.
Pokud od vynechané dávky uplynulo 6 hodin nebo více než 6 hodin, dávku vynechejte. Podejte až následující dávku v obvyklý čas a pokračujte v podávání přípravku Finlee v pravidelnou dobu jako obvykle.
Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže Vaše dítě po užití přípravku Finlee zvrací
Pokud Vaše dítě po užití přípravku Finlee zvrací, nepodávejte další dávku až do následující plánované dávky.

Jestliže jste přestal(a) podávat přípravek Finlee
Podávejte přípravek Finlee tak dlouho, jak Vám doporučil lékař. Nepřestávejte s léčbou, dokud Vám lékař neřekne, že ji máte ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte tento přípravek podávat a vyhledejte okamžitou lékařskou pomoc, pokud má Vaše dítě kterýkoli z následujících příznaků:
- vykašlávání krve, krev v moči, zvracení krve nebo hmoty, která vypadá jako „kávová sedlina", červená nebo černá stolice, která má dehtovitý vzhled. Mohou to být známky krvácení.
- horečka (tělesná teplota 38 °C nebo vyšší).
- bolest na hrudi nebo dušnost, někdy s horečkou nebo kašlem. Mohou to být příznaky pneumonitidy nebo zánětu plic (intersticiální plicní onemocnění).
- rozmazané vidění, ztráta zraku nebo jiné změny vidění. Mohou to být známky odchlípení sítnice.
- zarudnutí očí, bolest očí, zvýšená citlivost na světlo. Mohou to být známky uveitidy (zánět pigmentované vnitřní části oka).
- nevysvětlitelná bolest svalů, svalové křeče nebo svalová slabost, tmavá moč. Mohou to být známky rhabdomyolýzy (rozpad kosterních svalů).
- silná bolest břicha. Může to být známkou pankreatitidy (zánět slinivky břišní).

- horečka, zduření mízních uzlin a současně modřiny nebo kožní vyrážka. Může se jednat o známky stavu, kdy imunitní systém vytváří příliš mnoho buněk bojujících proti infekci, které mohou způsobit různé příznaky (hemofagocytární lymfohistiocytóza).
- pocit na zvracení, dušnost, nepravidlený srdeční tep, svalové křeče, záchvaty, zakalení moči, snížení výdeje moči a únava. Mohou to být známky stavu způsobeného rychlým rozpadem nádorových buněk, který může být u některých lidí smrtelný (syndrom nádorového rozpadu nebo TLS).
- načervenalé skvrny na trupu, které jsou kruhového nebo terčovitého tvaru, s centrálními puchýří nebo bez nich, olupování kůže, vředy v ústech, v krku, v nose, na genitálu a v očích. Mohou to být známky závažných kožních vyrážek, které mohou být život ohrožující a může jim předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom), rozšířená vyrážka, horečka a zvětšené mízní uzliny (DRESS – léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky).

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté *(mohou postihnout více než 1 osobu z 10)*
- Bolest hlavy
- Závrať
- Kašel
- Průjem, pocit na zvracení, zvracení, zácpa, bolest břicha
- Kožní problémy, jako je vyrážka, vyrážka podobná akné, suchá nebo svědivá kůže, zarudnutí kůže
- Výrůstky podobné bradavicím (kožní papilom)
- Infekce nehtového lůžka
- Bolest rukou, nohou nebo kloubů
- Nedostatek energie nebo pocit slabosti nebo únavy
- Zvýšení tělesné hmotnosti
- Infekce horních cest dýchacích s příznaky, jako je bolest v krku a ucpaný nos (zánět nosohltanu)
- Zvýšení jaterních enzymů pozorované v krevních testech
- Snížená hladina bílých krvinek (neutropenie, leukopenie)
- Snížená hladina červených krvinek (anemie)

Časté *(mohou postihnout až 1 osobu z 10)*
- Časté močení s bolestí nebo pocitem pálení (infekce močových cest)
- Účinky na kůži včetně infekce kůže (flegmóna), zánět vlasových míšků v kůži, zanícená šupinatá kůže (generalizovaná exfoliativní dermatitida), ztluštění vnější vrstvy kůže (hyperkeratóza)
- Snížená chuť k jídlu
- Nízký krevní tlak (hypotenze)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Dušnost
- Bolest v ústech nebo vředy v ústech, zánět sliznice
- Zánět tukové vrstvy pod kůží (panikulitida)
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo řídnutí vlasů
- Červené, bolestivé ruce a nohy (syndrom ruka-noha)
- Svalové křeče
- Zimnice
- Alergická reakce (hypersenzitivita)
- Dehydratace (nedostatek tekutin)
- Problémy se zrakem včetně rozmazaného vidění
- Snížená srdeční frekvence (bradykardie)
- Únava, nepříjemný pocit v hrudi, točení hlavy, bušení srdce (snížená ejekční frakce)
- Otok tkáně (edém)
- Bolest svalů (myalgie)

- Únava, zimnice, bolest v krku, bolest kloubů nebo svalů (onemocnění podobné chřipce)
- Abnormální výsledky testů související s kreatinfosfokinázou, enzymem nacházejícím se hlavně v srdci, mozku a kosterním svalstvu
- Zvýšení hladiny cukru v krvi
- Nízké hladiny sodíku nebo fosfátu v krvi
- Snížená hladina krevních destiček (buňky, které napomáhají srážení krve)
- Zvýšená citlivost kůže na slunce

Méně časté *(mohou postihnout až 1 ze 100 osob)*
- Nepravidelný srdeční tep (atrioventrikulární blokáda)
- Zánět střev (kolitida)
- Popraskání kůže
- Noční pocení
- Nadměrné pocení
- Vyvýšené, bolestivé, červené až červenofialové kožní skvrny nebo boláky, které se objevují zejména na horních a dolních končetinách, obličeji a krku a jsou doprovázené horečkou (známky akutní febrilní neutrofilní dermatózy)

Kromě výše popsaných nežádoucích účinků byly následující nežádoucí účinky dosud hlášeny pouze u dospělých pacientů, ale mohou se objevit i u dětí:
- problémy s nervy, které mohou způsobovat bolest, ztrátu citlivosti nebo brnění rukou a nohou a/nebo svalovou slabost (periferní neuropatie)
- sucho v ústech
- selhání ledvin
- nezhoubný kožní nádor (akrochordon)
- zánětlivé onemocnění postihující především kůži, plíce, oči a mízní uzliny (sarkoidóza)
- zánět ledvin
- proděravění (perforace) stěny žaludku nebo střev
- zánět srdečního svalu, který se může projevit jako dušnost, horečka, bušení srdce a bolest na hrudi
- kožní reakce lokalizované v místě tetování

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Finlee uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
Roztok podejte nejpozději do 30 minut po rozpuštění tablet.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Finlee obsahuje

- Léčivou látkou je dabrafenib. Jedna dispergovatelná tableta obsahuje dabrafenib-mesilát v množství odpovídajícím 10 mg dabrafenibu.
- Dalšími složkami jsou: mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza (E 460), krospovidon (E 1202), hypromelóza (E 464), draselná sůl acesulfamu (E 950) (viz bod 2), magnesium-stearát (E 470b), umělé bobulové aroma (maltodextrin, propylenglykol [E 1520], umělá aromata, triethyl-citrát [E 1505], benzylalkohol [E 1519] [viz bod 2]) a koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551).

Jak přípravek Finlee vypadá a co obsahuje toto balení

Finlee 10 mg dispergovatelné tablety jsou bílé až nažloutlé kulaté tablety o průměru 6 mm označené „D“ na jedné straně a „NVR“ na straně druhé.

Lahvičky jsou bílé plastové se závitovým plastovým uzávěrem.

Lahvičky obsahují také vysoušedlo na bázi silikagelu v malém obalu ve tvaru válce. Vysoušedla se musí ponechat uvnitř lahvičky a nesmí se jíst.

Přípravek Finlee 10 mg dispergovatelné tablety je dostupný v baleních obsahujících 1 nebo 2 lahvičky (210 nebo 420 dispergovatelných tablet) a 2 dávkovací odměrky.

Držitel rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000, Ljubljana
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

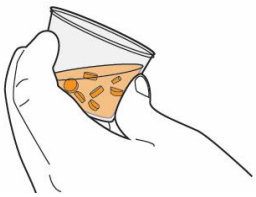
Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

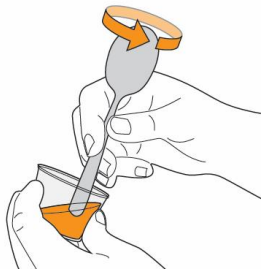
Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

NÁVOD K POUŽITÍ

ČÁST A PODÁNÍ POMOCÍ DÁVKOVACÍ ODMĚRKY	
Před podáním přípravku Finlee musíte tablety rozpustit ve vodě. Tablety rozpusťte ve vodě podle níže uvedených pokynů. Pokud se Vám roztok přípravku Finlee dostane do kontaktu s kůži, místo dobře omyjte mýdlem a vodou. Pokud se Vám roztok přípravku Finlee dostane do očí, dobře je vypláchněte studenou vodou. V případě rozlití postupujte podle informací v bodě „ČIŠTĚNÍ ROZLITÉHO PŘÍPRAVKU“.	
1 Před podáním přípravku Finlee si umyjte a osušte ruce.	
2 Do dávkovací odměrky přidejte neperlivou pitnou vodu: o Asi 5 ml pro 1 až 4 tablety o Asi 10 ml pro 5 až 15 tablet	
3 Odstraňte dětský bezpečnostní uzávěr zatlačením dolů a otočením proti směru hodinových ručiček.	
4 Spočítejte si předepsaný počet tablet do ruky a vložte je do dávkovací odměrky. Lahvička obsahuje 2 plastová pouzdra s vysoušedlem silikagelu, aby byly tablety suché. Pokud některé z těchto pouzder vypadne, vložte jej zpět do lahvičky. Pouzdra **nevyhazujte**. Uzavřete lahvičku víčkem. Uzavřenou lahvičku uchovávejte v krabičce mimo dohled a dosah dětí.	

5 Mírně nakloňte dávkovací odměrku a jemně míchejte rukojetí čajové lžičky z nerezové oceli, dokud se tablety zcela nerozpustí (může to trvat 3 minuty nebo déle). Výsledný roztok bude zakalený, bílé barvy. Roztok podejte nejpozději do 30 minut po rozpuštění tablet.	
6 Ujistěte se, že Vaše dítě vypije veškerý roztok z dávkovací odměrky.	
7 Do prázdné dávkovací odměrky přidejte asi 5 ml neperlivé pitné vody a zamíchejte rukojetí čajové lžičky z nerezové oceli (uvnitř odměrky budou zbytky tablet, které mohou být obtížně viditelné).	
8 Ujistěte se, že Vaše dítě vypije i veškerý tento roztok z dávkovací odměrky.	
9 Pokud je předepsáno 5 až 15 tablet: opakujte kroky 7 až 8.	
10 Pokyny k čištění viz „ČÁST C“	

ČÁST B PODÁNÍ POMOCÍ PERORÁLNÍ STŘÍKAČKY NEBO VÝŽIVOVÉ SONDY

Minimální velikost výživové sondy:

Vaše dávka	Minimální velikost
1 až 3 tablety	10 stupnice French
4 až 15 tablet	12 stupnice French

1 Postupujte podle kroků 1 až 5 v bodě „ČÁST A“ pro rozpuštění tablet a poté přejděte ke kroku 2 v této části.	

2 Natáhněte veškerý roztok z dávkovací odměrky do stříkačky kompatibilní s výživovou sondou nebo vhodné pro perorální podání.	
3a **Podání pomocí perorální stříkačky:** Umístěte konec perorální stříkačky do úst tak, aby se špička dotýkala vnitřní strany jedné nebo druhé tváře. Pomalu stlačte píst až na doraz, abyste podal(a) celou dávku. **UPOZORNĚNÍ:** Podání přípravku Finlee přímo do krku nebo příliš rychlé stlačení pístu může způsobit dušení.	
3b **Podání pomocí výživové sondy:** Dávkujte roztok do **výživové** sondy podle pokynů jejího výrobce.	
4 Do prázdné dávkovací odměrky přidejte asi 5 ml neperlivé pitné vody a zamíchejte rukojetí čajové lžičky z nerezové oceli (uvnitř odměrky budou zbytky tablet, které mohou být obtížně viditelné).	
5 Natáhněte veškerý roztok z dávkovací odměrky do stříkačky kompatibilní s **výživovou** sondou nebo vhodné pro perorální podání.	
6 Dávkujte roztok do **výživové** sondy nebo do úst směrem k vnitřní straně tváře.	
7 Opakujte kroky 4 až 6 celkem 3krát, abyste podal(a) celou dávku.	
8 Pokyny k čištění viz „ČÁST C“.	

ČÁST C ČIŠTĚNÍ

Dávkovací odměrka

- Ihned po podání dávky vypláchněte dávkovací odměrku vodou. Nepoužívejte horkou vodu, protože by se dávkovací odměrka mohla zdeformovat.
- Vytřepte přebytečnou vodu a poté otřete do sucha pomocí čistých papírových utěrek.
- Vždy uchovávejte dávkovací odměrku mimo dosah ostatních kuchyňských předmětů, aby nedošlo ke kontaminaci.
- Pokud se obě dávkovací odměrky znečistí a nelze je vyčistit pouze vodou, požádejte lékárníka o novou dávkovací odměrku.

Čajová lžička

- Čajovou lžičku umyjte teplou mýdlovou vodou nebo ji umyjte v myčce na nádobí.

Perorální stříkačka

Pokud použijete perorální stříkačku, vyčistěte ji následujícím způsobem:

1. Naplňte sklenici teplou mýdlovou vodou.
2. Vložte perorální stříkačku do sklenice s teplou mýdlovou vodou.
3. Natáhněte 4 až 5krát vodu do perorální stříkačky a znovu ji vyprázdněte.
4. Oddělte píst od válce.
5. Opláchněte sklenici, píst a válec pod teplou vodou z vodovodu.
6. Před dalším použitím nechte píst a válec na suchém povrchu volně uschnout.

Dávkovací odměrku můžete používat až 4 měsíce po prvním použití. Po 4 měsících vyhoďte dávkovací odměrku do domácího odpadu.

ČIŠTĚNÍ ROZLITÉHO PŘÍPRAVKU

Pokud rozlijete roztok přípravku Finlee, postupujte podle těchto kroků:

1. Nasaďte si plastové rukavice.
2. Roztok zcela nasajte pomocí absorpčního materiálu, jako jsou papírové utěrky namočené ve směsi vody a dezinfekčního prostředku pro domácnost.
3. Čištění čerstvě namočeným absorpčním materiálem opakujte nejméně 3krát, dokud nebude potřísněné místo čisté.
4. Dané místo pak osušte papírovými utěrkami.
5. Všechny jednorázové materiály použité k čištění rozlitého přípravku vyhoďte do uzavíratelného plastového sáčku.
6. Zeptejte se lékárníka, jak plastový sáček vyhodit.
7. Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.